



Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología

Facultad de Medicina - Universidad de Málaga

# **TESIS DOCTORAL**

---

## **INFLUENCIA DEL DESPLAZAMIENTO GEOGRÁFICO DE LOS INJERTOS HEPÁTICOS EN LOS RESULTADOS POSTOPERATORIOS EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO**

---

Doctoranda: M<sup>a</sup> Esther Gámez Córdoba

Directores: Julio Santoyo Santoyo / Belinda Sánchez Pérez

Marzo 2015



Publicaciones y  
Divulgación Científica

AUTOR: María Esther Gámez Córdoba

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está sujeta a una licencia Creative Commons:

Reconocimiento - No comercial - SinObraDerivada (cc-by-nc-nd):

[Http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es)

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización  
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer  
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de  
Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**DON JULIO SANTOYO SANTOYO, PROFESOR  
ASOCIADO DE CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE  
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MALAGA**

**CERTIFICA QUE:**

*D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Esther Gámez Córdoba,  
licenciada en Medicina y Cirugía, médico  
residente en formación en la especialidad de  
Cirugía General y del Aparato Digestivo, ha  
realizado bajo su dirección el presente trabajo  
correspondiente a la tesis doctoral titulada  
“INFLUENCIA DEL DESPLAZAMIENTO  
GEOGRÁFICO DE LOS INJERTOS HEPÁTICOS  
EN LOS RESULTADOS POSTOPERATORIOS EN  
EL TRASPLANTE HEPÁTICO”, habiendo sido  
revisada y considerada conforme para ser  
presentada y aspirar al grado de Doctora en  
Medicina y Cirugía.*

*Y para que conste, en cumplimiento  
de la disposición vigente, se expide este  
certificado en Málaga a 06 de Febrero de 2015*

**Fdo.: Prof. Julio Santoyo Santoyo**



**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**DOÑA BELINDA SÁNCHEZ PÉREZ,  
ESPECIALISTA DE CIRUGÍA GENERAL Y DEL  
APARATO DIGESTIVO Y DOCTORA EN  
MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA**

**CERTIFICA QUE:**

*D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Esther Gámez Córdoba,  
licenciada en Medicina y Cirugía, médico  
residente en formación en la especialidad de  
Cirugía General y del Aparato Digestivo, ha  
realizado bajo su dirección el presente trabajo  
correspondiente a la tesis doctoral titulada  
“INFLUENCIA DEL DESPLAZAMIENTO  
GEOGRÁFICO DE LOS INJERTOS HEPÁTICOS  
EN LOS RESULTADOS POSTOPERATORIOS EN  
EL TRASPLANTE HEPÁTICO”, habiendo sido  
revisada y considerada conforme para ser  
presentada y aspirar al grado de Doctora en  
Medicina y Cirugía.*

*Y para que conste, en cumplimiento  
de la disposición vigente, se expide este  
certificado en Málaga a 06 de Febrero de 2015*

**Fdo.: D<sup>a</sup> Belinda Sánchez Pérez**



*Y ya se ve el final del camino,  
las luces las sombras, el polvo,  
todo parece cobrar sentido.*

*No perdimos nunca el objetivo,  
y en ese caminar descalzos,  
entre pasos y desatinos,  
lento, tímido, con tropiezos...  
hemos perseguido una ilusión  
y hemos crecido.*

**E.G.C.**

**A mis dos ángeles de la guarda.**

**Nunca dejéis de acompañarme en esta  
obsesión nuestra de perseguir sueños.**

# ÍNDICE

---



# INDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. Situación actual del trasplante hepático	2
1.2. Perspectiva histórica	6
1.3. Indicaciones de trasplante hepático y selección de candidatos	10
1.4. El donante hepático	15
1.4.1. Problemática actual: Donantes subóptimos	19
1.5. Priorización en lista de espera. MELD.	27
1.6. Gestión de la lista de espera en Andalucía	29
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>31</b>
2.1. Hipótesis	32
2.2. Objetivos	32
<b>3. MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>34</b>
3.1. Denominación y tipo de estudio	35
3.2. Ámbito y población de estudio	35
3.3. Criterios de inclusión y exclusión	35
3.4. Muestra de estudio	36
3.5. Extracción de órganos para trasplante	37
3.5.1. Principios fundamentales	37
3.5.2. Anestesia en el donante multiorgánico	38
3.5.3. Extracción hepática	39
3.6. Cirugía de banco	45

3.7. Preparación y transporte del injerto hepático	47
3.8. Preservación del injerto hepático	48
3.9. Definición de disfunción primaria de injerto y fallo primario...	51
3.10 Definición de pérdida precoz del injerto	52
3.11 Marco legal	53
3.12. Variables del estudio	56
3.12.1 Variables predictoras	56
3.12.1.1. <i>Variable predictora principal</i>	56
3.12.1.2. <i>Variables predictoras del receptor</i>	56
3.12.1.3. <i>Variables predictoras del donante</i>	57
3.12.1.4. <i>Variables predictoras del injerto</i>	58
3.12.1.5. <i>Variables predictoras intraoperatorias</i>	58
3.12.2. Variables resultados	59
3.12.2.1. <i>Variables resultados de la función hepática postrasplante</i>	59
3.12.2.2. <i>Variables resultados intraoperatorias</i>	60
3.12.2.3. <i>Otras variables resultados</i>	60
3.13. Subestudio estratificado por distancia en el grupo No Málaga	61
3.14. Cumplimiento de los principios éticos y legales en materia de investigación biomédica	62
3.15. Recogida de datos pre y postoperatorios	62
3.16 Análisis estadístico	63
3.16.1. Análisis descriptivo univariante	63
3.16.2. Análisis bivariante	63
3.16.3. Análisis multivariante	64
3.16.4. Definición de relevancia estadística	64

<b>4. RESULTADOS</b>	<b>65</b>
4.1. Estudio descriptivo de las características de ambos grupos (homogeneidad)	66
4.1.1. Características de los receptores	66
4.1.2. Características de los donantes	71
4.1.3. Características de los injertos	76
4.2. Características específicas del grupo No Málaga	78
4.3. Análisis bivariante de resultados	80
4.3.1. Variables de resultados intraoperatorias	80
4.3.2. Evolución cronológica de los tiempos de isquemia fría y total	82
4.3.3. Análisis por subgrupos de distancia de los tiempos de isquemia fría y total	85
4.3.4. Resultados de la función hepática postoperatoria	92
4.3.5. Disfunción primaria de injerto y fallo primario de injerto	99
4.3.6. Pérdida precoz del injerto	101
4.3.7. Otras variables resultados	102
4.4. Análisis multivariante de resultados	104
4.5. Análisis sobre hígados esteatósicos	111
4.6. Análisis sobre hígados de donantes añosos	111
<b>5. DISCUSIÓN</b>	<b>114</b>
5.1. Discusión metodológica	115
5.2. Homogeneidad de los grupos	117
5.3. Análisis de resultados	118

<b>6. CONCLUSIONES</b>	<b>131</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>133</b>

# ÍNDICE DE FIGURAS

## INTRODUCCIÓN

- Figura 1.1 Actividad de trasplante hepático (pmp). España versus otros países 2005-2013.	3
- Figura 1.2 Donantes por millón de población vs índice de desarrollo humano.	4
- Figura 1.3 Evolución de la lista de espera 1993-2013. ONT.	5
- Figura 1.5 Actividad de la Ciclosporina (CsA) y Tacrolimus (TAC) sobre los Linfocitos T.	7
- Figura 1.6 Tabla de indicaciones de trasplante hepático	11
- Figura 1.7 Contraindicaciones absolutas y relativas al trasplante hepático.	12
- Figura 1.8 Complicaciones clínicas que indican la necesidad de TH.	13
- Figura 1.9 Contraindicaciones absolutas a la donación de órganos.	16
- Figura 1.10 Clasificación de Maastricht modificada. Madrid (2011)	18
- Figura 1.11 Causas de muerte en los donantes hepáticos 1993-2003. Memoria de actividad. ONT 2013.	19
- Figura 1.12 Edad media de los donantes hepáticos 1991-2003. Memoria de actividad. ONT 2013.	19
- Figura 1.13 Escala de lesiones por traumatismo hepático de la AAST.	22
- Figura 1.14 Fórmula matemática para cálculo del MELD.	27
- Figura 1.15 Tabla de situaciones clínicas con aplicación individualizada del MELD en lista de espera.	28

## RESULTADOS

- Figura 4.1 Representación de la desviación típica de la variable edad del receptor.	66
- Figura 4.2 Gráfico correspondiente a la variable sexo del receptor	67
- Figura 4.3 Representación de la desviación típica de la variable MELD de los receptores	68
- Figura 4.4 Representación gráfica de la distribución de la categoría Child Pugh de los receptores.	69
- Figura 4.5 Representación gráfica de la etiología de los receptores.	70
- Figura 4.6 Representación de la desviación típica de la variable edad de los donantes.	71
- Figura 4.7 Representación gráfica de las causas de mortalidad en los donantes.	73
- Figura 4.8 Representación gráfica de las variables hemodinámicas de los donantes.	75
- Figura 4.9 Representación gráfica de la esteatosis de los injertos.	77
- Figura 4.10 Distribución de subgrupos en el grupo No Málaga (punto de corte 150 km).	79
- Figura 4.11 Representación gráfica del análisis bivariante de los tiempos de isquemia fría.	81
- Figura 4.12 Representación gráfica del análisis bivariante de los tiempos de isquemia total.	82
- Figura 4.13 Representación gráfica de la evolución cronológica de los tiempos de isquemia fría.	83
- Figura 4.14 Representación gráfica del análisis de los tiempos de isquemia fría en 2012.	83

- Figura 4.15 Representación gráfica de la evolución cronológica de los tiempos de isquemia total.	84
- Figura 4.16 Representación gráfica del análisis de los tiempos de isquemia total en 2012.	85
- Figura 4.17 Representación gráfica de los tiempos de isquemia fría en función de la distancia (punto de corte 150 km).	86
- Figura 4.18 Representación gráfica de los tiempos de isquemia total en función de la distancia (punto de corte 150 km).	87
- Figura 4.19 Representación gráfica de los tiempos de isquemia fría en los grupos Málaga y transportados más de 150 km.	88
- Figura 4.20 Representación gráfica de los tiempos de isquemia total en los grupos Málaga y transportados más de 150 km.	88
- Figura 4.21 Representación gráfica de los tiempos de isquemia fría en función de la distancia en 2012.	89
- Figura 4.22 Representación gráfica de los tiempos de isquemia total en función de la distancia en 2012	90
- Figura 4.23 Representación gráfica del tiempo de isquemia fría en los grupos Málaga y transporte más de 150 km en el año 2012.	91
- Figura 4.24 Representación gráfica del tiempo de isquemia total en los grupos Málaga y transporte más de 150 km en el año 2012.	91
- Figura 4.25 Representación gráfica de los niveles de bilirrubina sérica los días 1º, 3º y 7º postoperatorios.	93
- Figura 4.26 Representación gráfica de los niveles séricos de fosfatasa alcalina los días 1º, 3º y 7º postoperatorios	95
- Figura 4.27 Representación gráfica de los niveles de plaquetas los días 1º, 3º y 7º postoperatorios	96
- Figura 4.28 Representación gráfica de los niveles de Factor V los días primero y tercero de postoperatorio	98

- Figura 4.29 Representación gráfica de la disfunción primaria de Injerto en ambos grupos. 99
- Figura 4.30 Representación gráfica de la evolución cronológica de la disfunción primaria de injerto en ambos grupos. 100
- Figura 4.31 Representación gráfica de la disfunción primaria de injerto en ambos grupos, teniendo en cuenta el desplazamiento en km en el grupo No Málaga 101

## DISCUSIÓN

- Figura 5.1 Gráfico modificado de Totsuka et al. Geographic locations of the liver donors whose hepatic grafts were procured and transported to the University of Pittsburgh Medical Center. 119
- Figura 5.2 Gráfico modificado de Totsuka et al. Cold ischemia time and graft outcome after orthotopic liver transplantation according to the graft transport distance. 119
- Figura 5.3 Gráfico de DuBay et al. Cold ischemia times stratified by donor organ group. 121
- Figura 5.4 Gráfico de DuBay et al. Procurement variable direct cost stratified by donor organ group. 122



# ÍNDICE DE TABLAS

## RESULTADOS

- Tabla 4.1 Variable edad del receptor.	66
- Tabla 4.2 Variable sexo del receptor.	67
- Tabla 4.3 Puntuación MELD en los receptores.	67
- Tabla 4.4 Variable cuantitativa Child Pugh en los receptores.	68
- Tabla 4.5 Variable cualitativa Child Pugh en los receptores.	69
- Tabla 4.6 Variable etiología de los receptores.	69
- Tabla 4.7 Variable retrasplante en ambos grupos.	70
- Tabla 4.8 Variable edad de los donantes.	71
- Tabla 4.9 Variable sexo de los donantes.	72
- Tabla 4.10 Variables cuantitativas de los donantes.	72
- Tabla 4.11 Variable causa de mortalidad en los donantes.	73
- Tabla 4.12 Variable estancia en UCI de los donantes.	73
- Tabla 4.13 Variables analíticas en los donantes.	74
- Tabla 4.14 Variables hemodinámicas de los donantes.	74
- Tabla 4.15 Variables anomalías vasculares y reconstrucción vascular en banco del injerto.	
- Tabla 4.15 Variables anomalías vasculares y reconstrucción vascular en banco del injerto.	76
- Tabla 4.16 Variable esteatosis de los injertos.	76
- Tabla 4.17 Descripción de los hospitales de origen.	78
- Tabla 4.18 Análisis bivariante de los tiempos de isquemia caliente.	80
- Tabla 4.19 Análisis bivariante de los tiempos de isquemia fría.	80
- Tabla 4.20 Análisis bivariante de los tiempos de isquemia total.	81

- Tabla 4.21 Análisis cronológico de los tiempos de isquemia fría.	83
- Tabla 4.22 Análisis cronológico de los tiempos de isquemia total.	84
- Tabla 4.23 Análisis de tiempos de isquemia fría y total en función de la distancia con punto de corte en 150 kilómetros.	86
- Tabla 4.24 Análisis de tiempos de isquemia fría y total en los grupos Málaga y transportados más de 150 kilómetros.	87
- Tabla 4.25 Análisis de los tiempos de isquemia fría y total en el grupo No Málaga, en función de la distancia, en 2012.	89
- Tabla 4.26 Análisis de los tiempos de isquemia fría y total en los grupos Málaga y transportados más de 150 kilómetros, en el año 2012.	90
- Tabla 4.27 Análisis bivariante de la bilirrubina total sérica en los días 1º, 3º y 7º postoperatorio y valor máximo.	92
- Tabla 4.28 Análisis bivariante de los niveles séricos de GOT en los días 1º, 3º y 7º postoperatorios y nivel máximo.	93
- Tabla 4.29 Análisis bivariante de los niveles de GPT séricos en los días 1º, 3º y 7º postoperatorios y nivel máximo.	94
- Tabla 4.30 Análisis bivariante de los niveles séricos de fosfatasa alcalina los días 1º, 3º y 7º postoperatorios, y nivel máximo.	94
- Tabla 4.31 Análisis bivariante de los niveles séricos de GGT los días 1º, 3º y 7º postoperatorios, y nivel máximo.	95
- Tabla 4.32 Análisis bivariante de los niveles de plaquetas los días 1º, 3º y 7º postoperatorios.	96
- Tabla 4.33 Análisis bivariante de los niveles de INR en los días 1º, 3º y 7º postoperatorios.	97
- Tabla 4.34 Análisis bivariante del porcentaje de tiempo de protrombina en los días 1º, 3º y 7º de postoperatorio.	97
- Tabla 4.35 Análisis de los niveles de Factor V de coagulación	98

los días primero y tercero de postoperatorio.

- Tabla 4.36 Análisis bivariante de la disfunción primaria de injerto en ambos grupos.	99
- Tabla 4.37 Análisis bivariante de la disfunción primaria de injerto en ambos grupos, teniendo en cuenta el desplazamiento en km en el grupo No Málaga.	100
- Tabla 4.38 Análisis bivariante de la pérdida precoz del injerto en ambos grupos.	101
- Tabla 4.39 Análisis bivariante de los tiempos de estancia.	102
- Tabla 4.40 Análisis bivariante del rechazo agudo.	102
- Tabla 4.41. Análisis bivariante de la incidencia de éxitus en el postoperatorio inmediato.	103
- Tabla 4.42 Análisis multivariante de los niveles de bilirrubina en el primer día postoperatorio.	104
- Tabla 4.43 Análisis multivariante de los niveles de fosfatasa alcalina en el primer día postoperatorio.	105
- Tabla 4.44 Análisis multivariante de los niveles de fosfatasa alcalina en el tercer día postoperatorio.	106
- Tabla 4.45 Análisis multivariante de los niveles de plaquetas en el primer día postoperatorio.	106
- Tabla 4.46 Análisis multivariante de los niveles de plaquetas en el tercer día postoperatorio.	107
- Tabla 4.47 Análisis multivariante de las cifras de Factor V en el primer día postoperatorio.	108
- Tabla 4.48 Análisis multivariante de las cifras de Factor V en el tercer día postoperatorio.	108
- Tabla 4.49 Análisis multivariante de la disfunción primaria de injerto	109

- Tabla 4.50 Análisis multivariante de la pérdida precoz del injerto	110
- Tabla 4.51 Análisis multivariante del éxito en el postoperatorio inmediato.	110
- Tabla 4.52 Variables cuantitativas en el grupo de injertos de donantes añosos, en dos grupos independientes.	112
- Tabla 4.53 Variables cualitativas en el grupo de injertos de donantes añosos, en dos grupos independientes.	113

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

### A

AAST	American Association of the Surgery Trauma
ACV	Accidente cerebro vascular
ALT/GPT	Alanina aminotransferasa
AST/GOT	Aspartato aminotransferasa
ARN	Ácido ribonucleico
ATP	Adenosín trifosfato

### B

BBT	Bilirrubina total
BMI	Body mass index

### C

CB	Coeficiente beta
Cc	Centímetros cúbicos
CHC	Hepatocarcinoma
ClK	Cloruro potásico
ClNa	Cloruro sódico

cm Centímetros

## **D**

DI Decilitro

DPI Disfunción primaria de injerto

## **E**

EH Esteatosis hepática

## **F**

FA Fosfatasa alcalina

FPI Fallo primario de injerto

## **G**

GGT Gamma Glutamil Transpeptidasa

GODT Observatorio Global de Donación y Trasplante

## **H**

HRU Hosital Regional Universitario

## I

IC	Intervalo de confianza
IHAG	insuficiencia hepática aguda grave.
IMC	Índice de masa corporal
INR	International Normalized Ratio

## K

kg	Kilogramos
km	Kilometros

## L

l	litros
LiMax	Maximun Liver Function capacity
lpm	Latidos por minuto

## M

m	Metros
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
min	minutos

mg	Miligramos
ml	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercurio

## **N**

Na	Sodio
----	-------

## **O**

OMS	Organización Mundial de la Salud
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
OR	Odds ratio

## **P**

PAP	Presión de la arteria pulmonar;
PEEP	Presión positiva espiratoria final
PMP	Por millón de población
POI	Postoperatorio inmediato
PPI	Pérdida precoz de injerto
ppO <sub>2</sub>	Presión parcial de oxígeno;
PVC	Presión venosa central



## **R**

RLO                      Radicales libres de oxígeno

## **S**

SETH                    Sociedad Española de Trasplante Hepático

SNC                    Sistema Nervioso Central

SOFT                   Survival Outcomes Following Liver Transplantation

SPSS                   Statistical Package for the Social Sciences

## **T**

TCE                    Traumatismo Craneoencefálico

TIF                    Tiempo de isquemia fría

TIPS                    Shunt portosistémico intrahepático transyugular

TIT                    Tiempo de isquemia total

TH                    Trasplante hepático

TP                    Tiempo de protrombina

## **U**

UCI                    Unidad de Cuidados Intensivos

UNOS                      United Network for Organ Sharing

**V**

ViH                      Virus de inmunodeficiencia humana

VHB                      Virus hepatitis B

VHC                      Virus hepatitis C



# INTRODUCCIÓN

---

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

El desarrollo del trasplante hepático (TH) ha constituido un cambio trascendental en el campo de la hepatología en las últimas décadas. La aparición de este procedimiento ofrece una opción terapéutica a pacientes afectados de enfermedades hepáticas en fase terminal o de carácter fulminante, patologías letales a corto plazo que hasta entonces contaban únicamente con tratamientos sintomáticos o paliativos, que a lo sumo podían aspirar a ralentizar la historia natural de la enfermedad. Además de la revolución que supone ofrecer una opción curativa a estos enfermos, el trasplante hepático actualmente proporciona unos resultados excelentes en cuanto a supervivencia y calidad de vida. Esto ha sido posible gracias a los constantes avances y perfeccionamiento que se han ido sucediendo en la técnica quirúrgica y anestésica, métodos de preservación del injerto, cuidados pre y postoperatorios, conocimientos inmunológicos, fármacos antibacterianos, antifúngicos y antivirales, e inmunosupresores, entre otros<sup>(1,2,3,4)</sup>. Estos avales han conseguido consolidar el papel del trasplante hepático como una herramienta terapéutica esencial para un número cada vez mayor de pacientes e indicaciones.

Según datos del Registro Mundial de Trasplantes desarrollado por el Observatorio Global de Donación y Trasplante (GODT) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada año se realizan en el mundo más de 21.000 trasplantes hepáticos<sup>(5)</sup>. La contribución de los equipos españoles en esta actividad internacional asciende al 5,4%. A este dato hay que sumar el 17% aproximado que suponen los trasplantes hepáticos españoles en el volumen total recogido en el Registro Europeo de Trasplante Hepático<sup>(6)</sup>. Teniendo en cuenta que España representa tan solo un 0,7% de la población mundial, podemos traducir la enorme repercusión que tiene el número de trasplantes hepáticos que se realizan anualmente en nuestro país, que se sitúa en la élite mundial en este procedimiento, con una tasa de trasplante hepático (23,2 por millón de habitantes) muy superior a la de otras naciones con un mayor desarrollo económico, tales como Canadá, USA, Suecia, Reino Unido o Francia. Los resultados del TH en España muestran una supervivencia a 1, 5 y 10 años del 85%, 72%, y 60% para pacientes, y del 78%, 63%, 50% para injertos, respectivamente<sup>(7)</sup>.

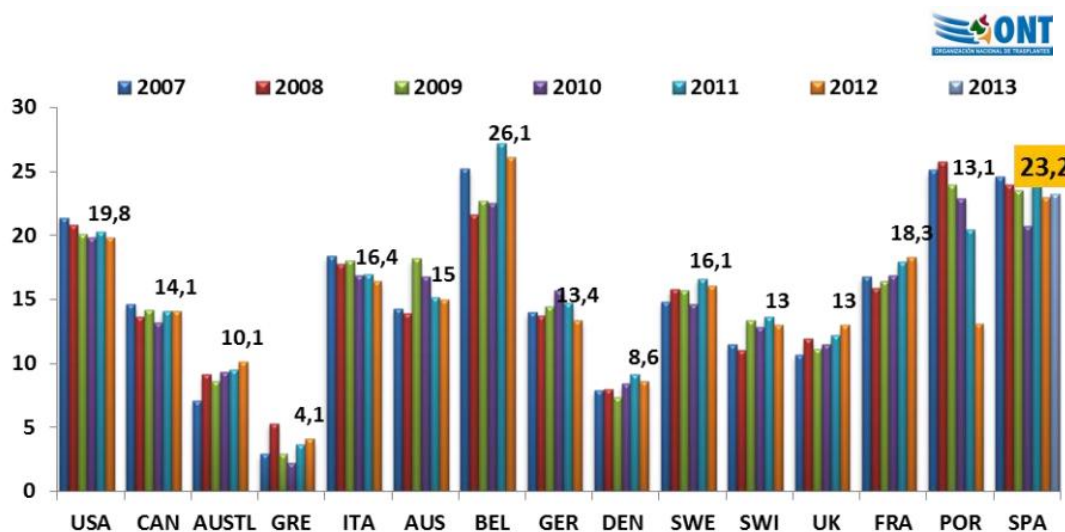


Figura 1.1 Actividad de trasplante hepático (pmp). España versus otros países 2005-2013 (8).

La posibilidad de ofrecer una opción terapéutica a más de 21.000 pacientes anualmente depende de forma decisiva de la donación de órganos. La problemática de la obtención de órganos para trasplante ha sido un pilar fundamental desde sus inicios, que ha seguido de forma paralela al desarrollo y mejoría de resultados del TH. Este objetivo ha sido motor de incontables campañas, estudios y consensos a nivel nacional e internacional.

Desde la creación de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) en el año 1989, la donación de órganos en España se ha ido aumentando, desde los 3,8 donantes por millón de población (pmp) a los 36 donantes pmp actuales, que sitúan a nuestro país como líder mundial siendo una referencia para el desarrollo de sistemas eficientes de donación y trasplante de órganos en países de todo el mundo <sup>(9)</sup>.

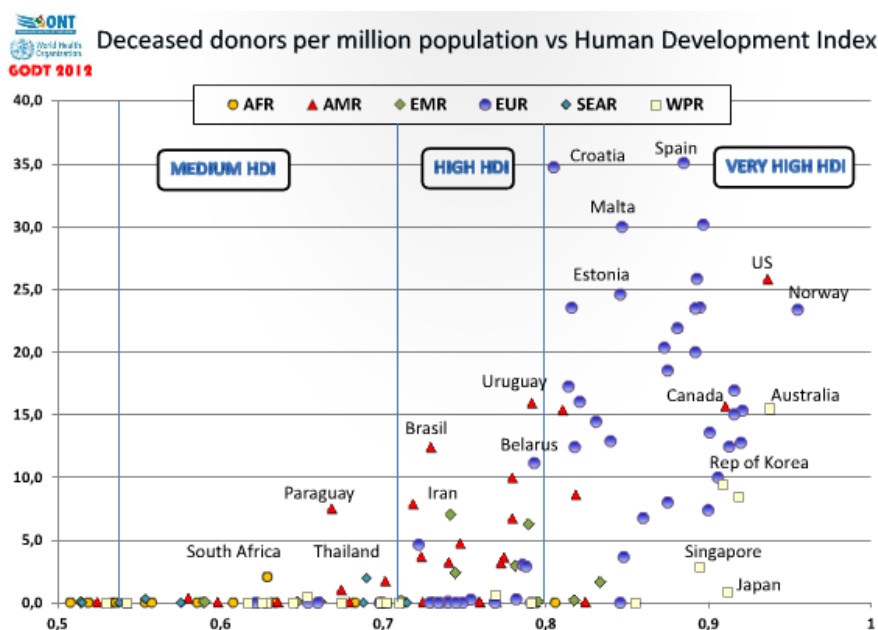


Figura 1.2 Donantes por millón de población vs índice de desarrollo humano (5).

A día de hoy se realizan en nuestro país más de 1.000 trasplantes hepáticos al año. Con una tasa de TH superior a la media, esta cifra continúa siendo insuficiente dado el volumen de pacientes con patologías hepáticas terminales o fulminantes que cada año acceden a la lista de espera quirúrgica.

El principal factor limitante para el trasplante hepático en la actualidad es la desproporción entre el número de pacientes que son incluidos en lista de espera de trasplante y el número de órganos donantes de los que se dispone. Este desbalance tiene como consecuencia, lamentablemente, un aumento de la mortalidad entre los pacientes en lista de espera obligando a maximizar el uso de los órganos candidatos a trasplante. Uno de los principales efectos de esta situación es la aceptación para tal fin de órganos denominados marginales o procedentes de donantes con criterios expandidos<sup>(10,11)</sup>.

Todo esto nos hace reflexionar en la necesidad de optimizar los procedimientos relacionados con los diferentes ámbitos del trasplante hepático en aras de conseguir el mejor rendimiento de los órganos donados.

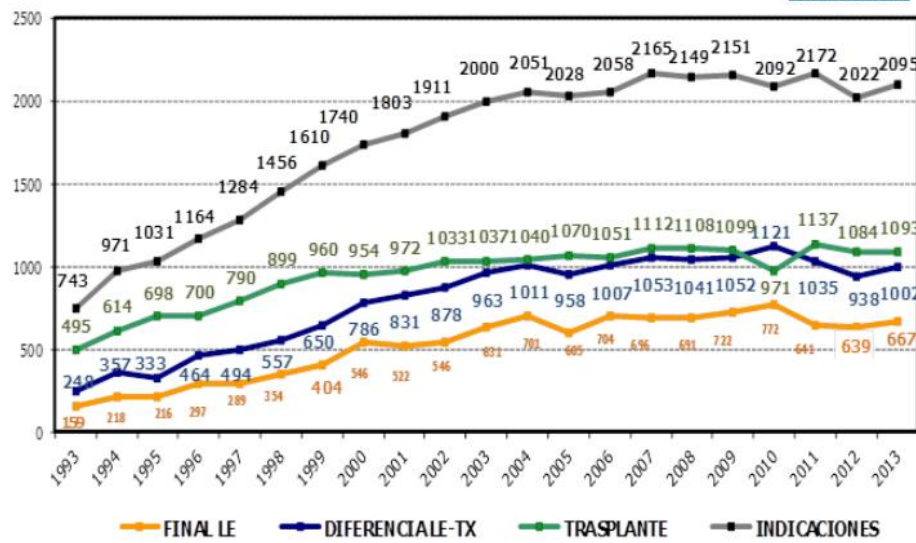


Figura 1.3 Evolución de la lista de espera 1993-2013. ONT (8).



## 1.2. PERSPECTIVA HISTÓRICA

El escenario en el que tuvieron lugar los primeros pasos hacia el trasplante hepático se construye entre 1955 y 1967, siguiendo de cerca los pasos de los trabajos que abrían el camino hacia el trasplante renal.

El primer informe sobre trasplante hepático lo publica Stuart Welch en 1955 en el *Transplantation Bulletin* (antecesor de la actual revista *Transplantation*), donde describe la implantación de un hígado auxiliar con éxito en un perro. En 1957 Welch ofrece una conferencia magistral sobre esta cirugía experimental en la Universidad de Miami donde el Dr. Thomas Starzl era residente de Cirugía General y trabajaba de forma experimental sobre la hemodinámica hepática y los efectos hepatotróficos del flujo portal. En la misma línea trabajaba Jack Canon en la Universidad de California que en 1956 publica en el *Transplantation Bulletin* su experiencia con el intercambio de hígados entre perros. A esta línea de trabajo se une el Dr. Moore en el Hospital Peter Bent Brigham de Boston en 1959. Hasta 1960 toda la experimentación quirúrgica sobre el trasplante hepático se consideraba ingenua o inútil por numerosos críticos, principalmente los inmunólogos que creían que la barrera inmunológica era impenetrable, pero la publicación de seis trasplantes de riñón en humanos con éxito entre 1959 y 1962 volvieron a despertar el interés en el campo de los trasplantes de órganos.

Es entonces cuando ocurre un cambio trascendental al surgir líneas de tratamiento con el objetivo de prevenir el rechazo. Inicialmente se experimentó con radiación total a dosis subletales y drogas mielotóxicas como el metotrexate y el cytoxan sin mucho éxito. En este contexto se produce el descubrimiento de la 6-mercaptopurina, un antimetabolito de las purinas que bloquea la síntesis de nucleótidos en las células con apetencia por los inmunocitos disminuyendo la actividad de los linfocitos T. Este nuevo fármaco abre un nuevo camino en el desarrollo de los trasplantes de órganos después de los resultados obtenidos por R. Calne, que demuestran un aumento significativo de la supervivencia en injertos renales en perros.

En 1961 Starzl se traslada a la Universidad de Colorado en Denver e inaugura un programa clínico de trasplante hepático, obteniendo buenos resultados de supervivencia gracias al uso de la Azatioprina y su asociación con Prednisona como tratamiento del rechazo. Basándose en estas experiencias, en marzo 1963 Starzl y su equipo intentan el primer trasplante hepático en humanos en un niño con atresia biliar en el Hospital de la Administración de Veteranos dependiente de la Universidad de Denver.



Figura 1.4 Thomas Starzl

Desafortunadamente este primer intento fracasó falleciendo el paciente debido a un sangrado profuso transoperatorio. Los dos siguientes pacientes trasplantados hepáticos, ambos adultos, fallecieron a los 22 y 7 días de la intervención<sup>(12,13)</sup>.

Tras cuatro años en los que se realizan varios intentos de trasplante hepático con fracaso a corto plazo en Denver, Boston y París, en 1967 se realiza el primer trasplante hepático con supervivencia prolongada gracias al tratamiento con triple inmunosupresión (con Azatioprina, Prednisona y globulina antilinfocítica)<sup>(12,13)</sup>.

La mejoría en todos los programas de trasplante de órganos se ven con más optimismo cuando los avances en la industria farmacéutica permiten el desarrollo de la Ciclosporina en una prueba de tamizaje de inmunosupresión diseñado e implementado por el Prof. Jean Borel en Basilea, Suiza, en 1976. La Ciclosporina, péptido extraído a partir del hongo *Tolypocladium inflatum*, es un inmunosupresor inhibidor de la calcineurina, la cual bajo circunstancias normales es responsable de activar la transcripción de la Interleucina-2, de manera que conduce a una reducción en la función de las células T-efectoras (linfocitos T efectores)<sup>(15)</sup>.

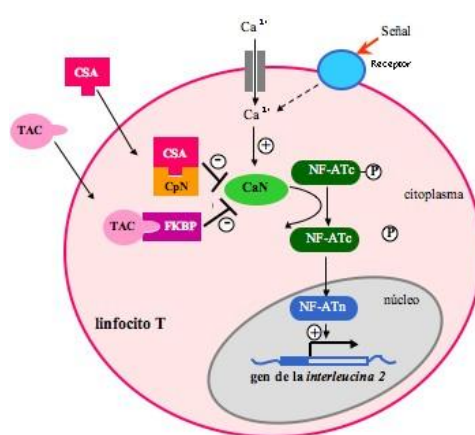


Figura 1.5 Actividad de la Ciclosporina (CsA) y Tacrolimus (TAC) sobre los Linfocitos T<sup>(14)</sup>.

La demostración de la eficacia de la Ciclosporina en el tratamiento inmunosupresor demostrado por Calne en 1979 suponen un cambio revolucionario en cuanto al control

del rechazo y manejo postoperatorio de los pacientes trasplantados. Este avance supone un punto de inflexión decisivo que conduce a la aparición de grupos de trabajo interesados en el trasplante en todo el mundo, con un aumento exponencial en el número de trasplantes hepáticos realizados con éxito en humanos a partir de 1981<sup>(12,13)</sup>.

En junio de 1983 la Conferencia de Consenso organizada por el "*National Institute of Health of the United States*" en Bethesda, Maryland, legitima el Trasplante Hepático considerándolo como una opción terapéutica para la enfermedad hepática terminal. A pesar de los numerosos detractores y opositores, tras la conclusión anunciada por la Dra. Sheila Sherlock, "*liver transplantation (is) a service, not an experimental operation*", el trasplante hepático deja de ser un procedimiento experimental y se inscribe oficialmente en la historia de la medicina. Este anuncio da lugar a una serie de especificaciones sobre cada hepatopatía que se reúnen en una edición especial de la revista *Hepatology*<sup>(13)</sup>.

Desde este momento se van a producir numerosos avances que van a permitir una optimización progresiva de los resultados. Quizá el elemento más importante en esta revolución sea el desarrollo, por parte de Belzer y Southar, en la universidad de Wisconsin, de una solución de preservación que va a reducir de forma considerable la lesión isquémica en el injerto, permitiendo mayores tiempos de isquemia y una mejoría decisiva en los resultados<sup>(13,16)</sup>.

En España el primer Trasplante hepático con éxito en humanos se realizó en 1984 en el Hospital de Bellvitge de l'Hospitalet, Barcelona, por parte de los doctores Margarit y Jaurrieta. 30 años después de este importante acontecimiento existen en nuestro país 25 unidades de trasplante hepático que realizan más de mil trasplantes cada año.

El programa de trasplante hepático en el Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga comenzó en marzo de 1997 y desde entonces se han llevado a cabo más de 800 trasplantes.

El análisis realizado sobre los primeros 500 trasplantes de nuestra unidad<sup>(17)</sup> muestra cómo a lo largo de estos 17 años de actividad hemos ido mejorando tanto en la técnica quirúrgica -traduciéndose en una reducción en el consumo de hemoderivados, la utilización del shunt porto-cava, el abandono del uso del Kehr en la anastomosis de la vía biliar, abandono del uso de drenajes, reducción del tiempo quirúrgico- como en los cuidados perioperatorios acortando la estancia tanto en UCI

como hospitalaria global y disminuyendo la morbilidad y mortalidad postquirúrgicas. Hoy por hoy la unidad sigue avanzando con el objetivo de poder llegar cada vez a un mayor número de pacientes y ofrecer una opción terapéutica de calidad. En este sentido en el último año se ha puesto en marcha el programa de donación en asistolia que hasta la fecha cuenta con pocos casos, pero con resultados esperanzadores.

### 1.3. INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO Y SELECCIÓN DE CANDIDATOS

En líneas generales el trasplante hepático está indicado en las enfermedades hepáticas progresivas en las que no sean posibles otras medidas terapéuticas y en las que la supervivencia esperada al año sea inferior a la que se conseguiría con el trasplante<sup>(11,18,19)</sup>.

Durante años se han reconocido como indicaciones principales de TH la insuficiencia hepática crónica irreversible secundaria a alcohol, infecciones víricas (VHB y VHC) o enfermedades colestásicas, y la insuficiencia hepática aguda o fulminante. Sin embargo de forma paralela a la evolución y desarrollo del TH, su indicación ha sufrido ampliaciones constantes tanto en el número de patologías hepáticas que se benefician de él, como el perfil de pacientes o la elección del momento idóneo para realizarlo. Esta progresión ha dado lugar a numerosas reuniones de expertos y documentos de consenso a nivel nacional, europeo e internacional. El resultado ha permitido la inclusión como patologías candidatas a trasplante ciertas metabolopatías, pacientes con fracaso del injerto previo, y más recientemente, patología tumoral primaria (principalmente hepatocarcinoma) o metastásica (generalmente tumores neuroendocrinos)<sup>(11,20,21)</sup>.

Esta ampliación de indicaciones se traduce en un incremento significativo de pacientes incluidos en lista de espera fundamentalmente a expensas de pacientes con hepatocarcinoma, los cuales presentan unas características particulares estando afectados de una patología maligna con escasa afectación de la funcionalidad hepática (MELD bajo).

<b>CIRROSIS HEPÁTICA (TIPO HEPATOCELULAR)</b>	<b>FALLO HEPÁTICO FULMINANTE</b>
Cirrosis por virus C	Etiología viral
Cirrosis por virus B	Tóxico medicamentosa
Cirrosis autoinmune	Enfermedad de Wilson
Cirrosis criptogenética	Síndrome de Reye
Cirrosis alcohólica	Indeterminada
	Traumatismos hepáticos y accidentes quirúrgicos
<b>CIRROSIS HEPÁTICA (TIPO COLESTASIS CRÓNICA)</b>	<b>TUMORES HEPÁTICOS</b>
Cirrosis biliar primaria	Hepatocarcinoma
Colangitis esclerosante primaria	Hepatoblastoma
Atresia de vías biliares	Hemangioendotelioma
Síndromes colestásicos familiares	Metástasis de tumores neuroendocrinos
Cirrosis biliar secundaria	
<b>ENFERMEDADES METABÓLICAS</b>	<b>OTRAS ENFERMEDADES</b>
Enfermedad de Wilson	Polineuropatía amiloidótica familiar
Hemocromatosis	Fibrosis quística
Déficit de $\alpha 1$ antitripsina	Poliquistosis hepática
Tirosinemia	Traumatismos hepáticos
Hipercolesterolemia familiar homocigota	Accidentes quirúrgicos
Protoporfiria eritropoyética	
<b>VASCULARES</b>	<b>FRACASO DE UN INJERTO PREVIO</b>
Síndrome de Budd Chiari	Fallo primario del injerto
Enfermedad venooclusiva	Problemas técnicos
	Rechazo
	Recidiva de la enfermedad primaria

Figura 1.6 Tabla de indicaciones de trasplante hepático

## CONTRAINDICACIONES

Se consideran contraindicaciones absolutas aquellas situaciones que impiden técnicamente la realización del TH o que disminuyen de forma significativa la supervivencia después del mismo. A medida que la experiencia ha aumentado, las contraindicaciones absolutas se han limitado. Las contraindicaciones relativas no suelen, por sí solas, reducir las posibilidades de éxito, pero la suma de varias de ellas puede asociarse a una disminución significativa de la supervivencia postrasplante y constituir una contraindicación absoluta. En la figura 1.7 se resumen las contraindicaciones absolutas y relativas para el TH<sup>(11,22,23)</sup>.

## CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS Y RELATIVAS AL TRASPLANTE HEPÁTICO

	ABSOLUTAS	RELATIVAS
<b>Neoplasias</b>	Colangiocarcinoma Hemangioma hepático Enf. maligna extrahepática no curada según criterios oncológicos	
<b>Enfermedad extrahepática</b>	Enf. extrahepáticas graves o invalidantes no reversibles con el trasplante Sd. Hepatopulmonar con $ppO_2 < 50\text{mmHg}$ Hipertensión pulmonar grave ( $PAP_{media} > 45\text{mmHg}$ )	Insuficiencia renal crónica avanzada
<b>Infecciones</b>	Infección activa grave extrahepática en el momento del trasplante Enf por VIH activa no controlada	Peritonitis bacteriana espontánea o colangitis tratadas <48h Portador del VIH
<b>Problemas técnicos</b>	Trombosis extensa del eje esplenomesentérico que impida la revascularización del injerto	
<b>Redes sociales</b>	Adicción activa a drogas o abuso de alcohol. Ausencia de apoyo sociofamiliar Enf mental grave según valoración psiquiátrica o incapacidad para comprender y seguir el tratamiento	
<b>Indicaciones concretas</b>		
<b>IHAG</b>	Edema cerebral incontrolable; fallo multiorgánico	
<b>VHB</b>		Replicación viral pretrasplante

Figura 1.7 Contraindicaciones absolutas y relativas al trasplante hepático<sup>(11)</sup>.

$ppO_2$ : presión parcial de oxígeno; PAP: presión de la arteria pulmonar; IHAG: insuficiencia hepática aguda grave.

## SELECCIÓN DE CANDIDATOS

Debemos tener en cuenta que el objetivo del TH no es solo asegurar la supervivencia del paciente, también debe conseguir un balance adecuado entre la eficacia funcional del nuevo órgano y la integridad física, psicológica y social del enfermo, para proporcionarle una adecuada calidad de vida<sup>(21,24)</sup>.

De forma general, se debe recomendar el TH cuando se estime una posibilidad de supervivencia al año inferior a la que se conseguiría con el trasplante. Con los resultados actuales una expectativa de vida al año igual o inferior a 90% debe considerarse indicación de trasplante. Por tanto los candidatos potenciales a trasplante hepático deben valorarse en relación con el tipo de complicaciones que han presentado, el pronóstico estimado de la hepatopatía y la calidad de vida<sup>(11,25,26,27)</sup>.

**COMPLICACIONES CLÍNICAS QUE INDICAN LA  
NECESIDAD DE TRASPLANTE HEPÁTICO**

Encefalopatía hepática  
Ascitis de control difícil  
Sd. Hepatorrenal  
Hemorragia digestiva por hipertensión portal no  
controlable por otros métodos  
Peritonitis bacteriana espontánea  
Carcinoma hepatocelular

Figura 1.8 Complicaciones clínicas que indican la necesidad de TH<sup>(11)</sup>.

Ante la evidencia del limitado número de órganos donantes, es necesaria una selección cuidadosa de los candidatos, evitando por un lado el TH en los pacientes en los que la expectativa de vida sin trasplante sea superior a la alcanzable con este procedimiento y, por otro, identificando y excluyendo a los pacientes con escasas posibilidades de sobrevivir tras el TH por la situación avanzada de la enfermedad hepática o por la presencia de procesos extrahepáticos graves.

Podríamos aceptar que los objetivos primordiales de la evaluación pretrasplante de cualquier paciente fuesen: a) valorar la necesidad y oportunidad del mismo, b) confirmar que no hay tratamientos alternativos al TH, y c) determinar la idoneidad del paciente como candidato a TH, descartando la presencia de contraindicaciones absolutas o relativas. Dada la variabilidad de aspectos clínicos, psicológicos o sociales que podemos identificar en cualquier paciente, las sociedades especializadas en el desarrollo de sus documentos de consenso inciden no solo en el ámbito de las indicaciones, sino especialmente en la identificación de aspectos de controversia del trasplante, ofreciendo recomendaciones que orienten a los profesionales en este delicado y complejo proceso de toma de decisiones. Con este objetivo la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) publica en el año 2008<sup>(21)</sup> un documento en el que se abordan cuatro de estos temas frontera en relación con el TH: acceso a la lista de espera, indicaciones de trasplante controvertidas, priorización en la lista de espera e indicadores de calidad en trasplante hepático.

En su aplicación clínica cada equipo de trasplante tiene establecidos sus propios protocolos, que han ido variando al ritmo de los avances científicos, mediante los métodos clínicos, radiológicos e histológicos empleados habitualmente en el



diagnóstico y evaluación de las patologías hepáticas, y aquellas pruebas encaminadas a valorar el riesgo anestésico de forma individual. Una vez concluidos estos protocolos se reúnen los diferentes miembros del equipo de trasplante en un comité multidisciplinar para la selección de candidatos para trasplante hepático, el cual decidirá los pacientes que finalmente se incluirán en la lista de espera.

El acceso a la lista de espera ha ido sufriendo cambios a lo largo del tiempo, accediéndose a ella mediante la clasificación de Child-Pugh, clasificación de la UNOS, o como viene siendo habitual en los últimos años para la mayoría de grupos de trasplante hepático, la puntuación MELD (salvo para algunas indicaciones consideradas especiales). El acceso a la lista basado en el score MELD en el documento de consenso de 2008 se estandarizaba con una puntuación mínima 10<sup>(28)</sup>. Sin embargo diversas publicaciones demostraron que el mayor beneficio de la terapia de trasplante se obtenía en pacientes con MELD > 15, puntuación empleada como punto de corte en todos los grupos españoles actualmente<sup>(29,30)</sup>.

## 1.4. EL DONANTE HEPÁTICO

El éxito de los programas de trasplante depende de múltiples variables entre las que destacan las características del órgano donado. La selección de un donante es un procedimiento complejo y multidisciplinar. Numerosos profesionales sanitarios intervienen desde la detección del donante hasta el momento de la implantación del órgano en el paciente receptor, y en esta cadena cada profesional tiene que desarrollar su trabajo en un lugar y un momento concretos, con la mayor precisión y rapidez posibles. Si existen errores o demoras en los procesos de valoración global, validación individual de los órganos, mantenimiento del donante, extracción, traslado y preparación para el implante obtendremos órganos de peor calidad con mayores tiempos de isquemia con su consecuente repercusión en la funcionalidad postoperatoria y riesgo de disfunción primaria, o incluso la pérdida del donante por parada cardíaca irreversible<sup>(31)</sup>.

Existen dos tipos de donantes de órganos:

### ● DONANTE CADAVERÍCO

Legalmente se considera potencial donante de órganos y/o tejidos a "toda persona fallecida que en vida no haya dejado constancia expresa de su oposición a que después de su muerte se realice la extracción de órganos" (artículo 10-A del Real Decreto 2070/1999 de 30 de diciembre). El donante cadavérico puede ser seleccionado por presentar una situación de muerte encefálica, que constituye el procedimiento más frecuente, o tras un fallecimiento por parada cardíaca<sup>(32)</sup>.

## DONANTE EN MUERTE ENCEFÁLICA

La muerte encefálica es el cese completo e irreversible de las funciones de los hemisferios cerebrales y troncoencéfalo. Las patologías que con más frecuencia conducen al éxitus por muerte encefálica son aquellas que presentan daño cerebral severo: patologías neurológicas y neuroquirúrgicas, y encefalopatías anóxicas. Corresponde a la inmensa mayoría de donantes de los que se extraen los órganos para trasplante en nuestra comunidad, y en concreto, en nuestro centro. De estos donantes se pueden obtener riñones, hígado, pulmón, corazón, páncreas e intestino<sup>(32)</sup>.

### CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS A LA DONACIÓN DE ÓRGANOS

Causa de muerte desconocida

Desconocimiento de antecedentes personales

Infecciones agudas o crónicas

Enfermedad tumoral maligna, excepto algunos tumores primarios del SNC:

- ⇒ *Tumores SNC que NO contraindican la donación:* meningioma benigno, adenoma pituitario, Schwannoma, craneofaringioma, astrocitoma Grado I, tumor epidermoide, quiste coloide del tercer ventrículo, papiloma del plexo coroideo, hemangioblastoma, ganglioglioma, pineacitoma, oligodendroglioma, ependimoma, y teratoma maduro.
- ⇒ Asimismo está contraindicada la donación en pacientes con antecedentes de enfermedad neoplásica en los últimos diez años. En los casos de carcinoma de mama, sarcomas de partes blandas y melanomas se mantiene la contraindicación independientemente al tiempo transcurrido.

Enfermedades hematológicas y neurológicas de causa desconocida.

Colagenosis y vasculitis (valoración individual)

Patología sistémica severa (Vascular, diabética) con afectación funcional multivisceral.

Grupos de riesgo: promiscuidad sexual, drogadicción intravenosa o antecedentes de prisión reciente (valoración individual).

Figura 1.9 Contraindicaciones absolutas a la donación de órganos<sup>(32)</sup>.

## DONANTE EN PARADA CARDIORRESPIRATORIA O DONANTE EN ASISTOLIA

Dentro del marco legislativo referente a la donación de órganos se contempla que tras la muerte por parada cardiorrespiratoria una persona puede considerarse donante potencial de órganos. Según los datos del GODT la donación en asistolia representa el 8% del total de donantes a nivel mundial. Este tipo de donación surge a partir de la necesidad de ampliar el número de órganos para trasplante, y está muy desarrollado en países como Australia, Estados Unidos o Canadá. En Europa destacan Holanda (que encabeza el ranking mundial) seguido de Reino Unido, Bélgica y España<sup>(33)</sup>.

Los donantes en asistolia se dividen en cuatro tipos según sus características, establecidos en la conferencia de Maastricht en 1995. En el documento de consenso de la ONT para la donación en asistolia en 2011<sup>(33)</sup> se elabora una clasificación de Maastricht modificada para su aplicación en nuestro país, reflejada en la Figura 1.10.

DONACIÓN EN ASISTOLIA NO CONTROLADA	I	Fallecido fuera del hospital	Incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas.
	II	Resucitación infructuosa	Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas.  En esta categoría se diferencian dos subcategorías:  <b>II.a. Extrahospitalaria</b>  La parada cardíaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien traslada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio.  <b>II.b. Intrahospitalaria</b>  La parada cardíaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.
DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA	III	A la espera del paro cardíaco	Incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital* tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.
	IV	Paro cardíaco en muerte encefálica	Incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Es probable que primero se trate de restablecer la actividad cardíaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso al de donación en asistolia.

\*Incluye la retirada de cualquier tipo de asistencia ventricular o circulatoria (incluyendo ECMO)

Figura 1.10 Clasificación de Maastricht modificada. Madrid (2011)<sup>(33)</sup>.

## ● DONANTE VIVO

El trasplante hepático de donante vivo se inició para solucionar la escasez de donantes apropiados para pacientes pediátricos, realizándose por primera vez en Australia en el año 1989 por Strong<sup>(34)</sup>. El desarrollo de este tipo de donación en niños no solo permitió iniciar programas de trasplantes en países asiáticos (donde no se admite la muerte cerebral como indicativa de fallecimiento del individuo) y reducir ostensiblemente la mortalidad en lista de espera de los programas occidentales, sino también el desarrollo de técnicas de división de hígado de donante cadáver, de forma que un mismo hígado era útil para una persona adulta y una en edad infantil, gracias a la técnica de "split in situ"<sup>(35)</sup>.

Dado el éxito en la edad infantil, la donación hepática de vivo en la edad adulta parece muy atractiva. Esta alternativa se ha ido contemplando con mayor intensidad a medida que se han resuelto aspectos como el cálculo del volumen hepático de forma fiable, la cantidad mínima de parénquima necesaria en el receptor en función del peso, el procedimiento y la técnica quirúrgica segura tanto en el donante como en el receptor. Después de las primeras experiencias con éxito por parte de equipos Japoneses, aparecen equipos que ofertan el trasplante hepático de donante vivo en numerosos centros de todo el mundo, incluyendo nuestro país. Los datos publicados hasta la fecha revelan buenos resultados, con una morbilidad del 17% (principalmente por complicaciones biliares) y mortalidad del 0,5% en el donante, y una supervivencia en el receptor similar a la obtenida con injertos de donante cadáver (alrededor del 80% en el primer año), si bien se ha comunicado una mayor tasa de complicaciones técnicas en relación con la vía biliar, drenaje venoso del injerto y arteria hepática<sup>(35,36)</sup>.

### 1.4.1. PROBLEMÁTICA ACTUAL:

#### DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS

El principal problema del ámbito del trasplante de órganos en la actualidad es la escasez de donantes y órganos para cubrir las necesidades de una lista de espera que aumenta de forma exponencial. Este desequilibrio que se acentúa a lo largo del tiempo tiene como consecuencia un aumento de la mortalidad en lista de espera. A pesar de que España es el país con la mayor tasa de donación del mundo y de haber logrado una disminución del porcentaje de negativas, el número de órganos resulta insuficiente. Asimismo, con la disminución de los donantes como consecuencia de accidentes de tráfico y otros traumatismos craneoencefálicos, ha cambiado progresivamente el perfil de los donantes, que ahora son principalmente pacientes fallecidos por accidentes cerebrovasculares con una media de edad superior<sup>(7,10)</sup>.

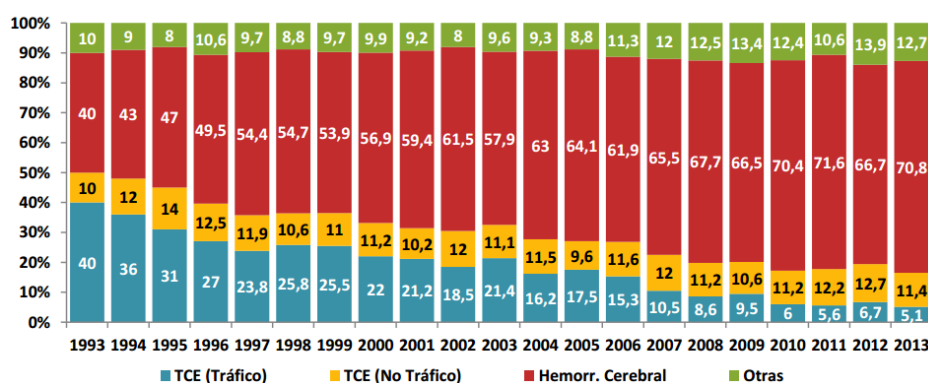


Figura 1.11 Causas de muerte en los donantes hepáticos 1993-2003. Memoria de actividad. ONT 2013<sup>(7)</sup>.

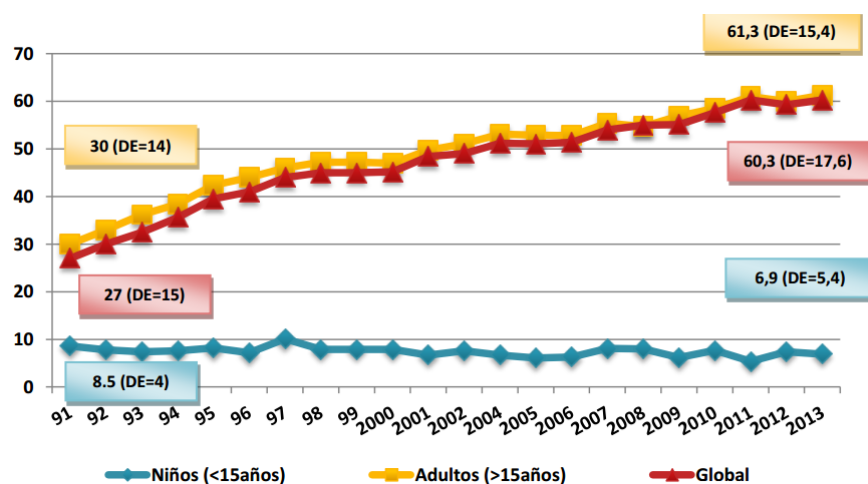


Figura 1.12 Edad media de los donantes hepáticos 1991-2003. Memoria de actividad. ONT 2013<sup>(7)</sup>.

Esto ha provocado la necesidad de ampliar el "pool" de donantes, además de un óptimo aprovechamiento de los "donantes idóneos" que actualmente constituyen menos del 15% (persona joven que fallece por lesión cerebral, con función hepática normal y corta estancia en UCI). Ante este problema la ONT elabora en 2008 el "Plan Donación 40" con el objetivo de conseguir un aumento en el número de donantes y órganos disponibles<sup>(10)</sup>.

En este contexto se ha producido una ampliación de los criterios de donación de órganos mediante la utilización de los denominados injertos "marginales" o injertos procedentes de donantes con criterios expandidos, cuya utilización es hoy en día una práctica extendida y aceptada por los diferentes grupos de trasplante hepático. En estos casos los equipos de coordinación de trasplantes deben valorar de forma individualizada la viabilidad del órgano a trasplantar y el receptor que lo debe recibir<sup>(10,31,32)</sup>.

Constituyen este grupo:

## ● DONANTES AÑOSOS

La edad de los donantes ha ido aumentando progresivamente en las últimas décadas. En la actualidad >40% de los donantes que utilizamos es mayor de 60 años, mientras en la década de los 90 solo constituían el 10%. Los hígados a partir de los 50 años sufren cambios morfológicos visibles: disminuyen de tamaño, adquieren una coloración más oscura (atrofia parda), se moldean para adaptarse a los órganos vecinos y pueden desarrollar retracciones fibrosas a nivel capsular. Asimismo, a nivel sinusoidal, las células endoteliales en los hígados añosos son más sensibles a las lesiones por isquemia y muestran un descenso en la producción de ATP después de la reperusión, lo cual puede influir en un descenso en la capacidad regenerativa y en la función de síntesis. Parece que los hígados añosos presentan una tasa superior de disfunción primaria de injerto con un importante patrón colestásico, más predominante entre los días 6-10 postrasplante.

Además existen tres factores que influyen negativamente sobre el funcionamiento de los hígados de donantes añosos: los receptores afectados por el virus de la hepatitis C donde se ha demostrado una mayor proporción de recidivas y de mayor gravedad, los tiempos de isquemia superiores a 8-10 horas que aumentan de forma exponencial

la incidencia de disfunción primaria y fallo primario del injerto, y la esteatosis macrovesicular que potencia las lesiones por isquemia-reperfusión.

En nuestra práctica clínica diaria no podemos rechazar un donante por la edad avanzada. No obstante podemos llevar a cabo una valoración cuidadosa del matching para poder excluir la presencia de otros factores de mal pronóstico.

## ● ESTEATOSIS HEPÁTICA

Se define como hígado esteatósico aquel que posee un contenido lipídico en triacilglicerol > 5 % de su peso seco. Existen dos tipos de esteatosis hepática (EH): microvesicular (presencia de microvacuolas grasas en el citoplasma del hepatocito, generalmente de menor tamaño que el núcleo celular, sin desplazarlo) y macrovesicular (presencia de una gran vacuola citoplasmática que desplaza al núcleo), que a su vez se clasifica en leve (< 30%), moderada (30-60%) y severa (> 60%). La EH se ha relacionado con una serie de factores del donante siendo el factor de riesgo más importante la obesidad, concretamente el índice de masa corporal (IMC > 28). La EH macrovesicular en grado moderado y severo está relacionada con un mayor riesgo de disfunción primaria del injerto.

La recomendación actual es rechazar aquellos órganos con esteatosis severa por el alto riesgo de pérdida del injerto. Los órganos con EH macrovesicular leve presentan unos resultados similares a los no esteatósicos. La EH macrovesicular moderada "per se" se considera responsable de un 15% de FPI y un 35% de DPI, por lo que su uso está condicionado por otros factores de riesgo asociados: edad del donante, tiempo de isquemia, receptor VHC, MELD, presión en lista de espera, etc. Es necesario tener en cuenta otros factores de riesgo en el donante y realizar un adecuado "Matching donante-receptor" para rentabilizar la utilización de estos injertos<sup>(31)</sup>.

## ● DONANTES CON ALTERACIONES DEL PERFIL HEPÁTICO

No es infrecuente que se presenten donantes con alteraciones del perfil hepático, sobre todo en aquellos pacientes que han presentado inestabilidad hemodinámica, sepsis o traumatismos y cuando subyace una esteatosis moderada o severa. Un lavado de las transaminasas tras la estabilidad hemodinámica indica una resolución de la lesión hepatocitaria y debe hacer considerar el órgano factible para la donación.



La principal alteración indicativa de lesión es la elevación de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT). Las recomendaciones actuales establecen que a partir de 200 UI/l se debe considerar muy cuidadosamente el resto de factores de riesgo del donante, incluyendo historia de alcoholismo o esteatohepatitis no alcohólica<sup>(31)</sup>.

## ● ENFERMEDADES HEPÁTICAS BENIGNAS

Los órganos con lesiones benignas: quistes, tumores mesenquimales o tumores epiteliales, son órganos, en su mayoría, válidos para la donación, siempre y cuando tengan una función hepática normal<sup>(31)</sup>.

## ● TRAUMATISMO HEPÁTICO

La utilización de un injerto traumatizado va a depender de la gravedad de la lesión. Se podrán aceptar para donación injerto con lesiones menores: Grados I, II y algunos III de la AAST (American Association of the Surgery Trauma)<sup>(31,37)</sup>.

Grade	Injury Type	Injury Description
I	Haematoma	Subcapsular < 10% surface
	Laceration	Capsular tear < 1cm parenchymal depth
II	Haematoma	Subcapsular 10-50% surface area; intraparenchymal, < 10cm diameter
	Laceration	1-3cm parenchymal depth, < 10 cm in length
III	Haematoma	Subcapsular > 50% surface area or expanding, ruptured subcapsular or parenchymal haematoma. Intraparenchymal haematoma > 10cm
	Laceration	> 3cm parenchymal depth
IV	Laceration	Parenchymal disruption 25-75% of hepatic lobe
V	Laceration	Parenchymal disruption involving > 75% of hepatic lobe
	Vascular	Juxtavenous hepatic injuries i.e retrohepatic vena cava/central major hepatic veins
VI	Vascular	Hepatic avulsion
Advance one grade for multiple injuries up to grade III		

Figura 1.13 Escala de lesiones por traumatismo hepático de la AAST<sup>(37)</sup>.

## ● ENFERMEDAD NEOPLÁSICA EXTRAHEPÁTICA

El aumento de la edad de los donantes va asociado a un mayor número de hallazgos de enfermedad neoplásica en los donantes. Se estima que la incidencia de neoplasia en los donantes es aproximadamente del 3%, y que el riesgo de transmisión al receptor es aproximadamente del 0,01%. La detección de la enfermedad neoplásica del donante puede realizarse<sup>(31)</sup>:

- a) Durante la evaluación del donante. Es la situación más frecuente, por la historia clínica o pruebas de imagen empleadas durante la evaluación. Si el tumor es de alto riesgo de transmisión se desestima el donante. Si el tumor es de crecimiento lento, local y/o de bajo riesgo de metástasis no contraindica la donación. Se debe realizar una biopsia y en la extracción realizar una revisión exhaustiva de la cavidad para descartar extensión de la enfermedad.
- b) Durante la extracción del hígado. Es prioritario la realización de una biopsia intraoperatoria y no dar la validez del órgano hasta la obtener la información histopatológica de la misma. El grado histológico del tumor puede determinar la validez o no del hígado para donación. La presencia de carcinomatosis o de cualquier tipo de metástasis maligna contraindica la utilización del órgano.
- c) Tras la realización del implante. Suelen ser tumores renales de pequeño tamaño (< 4 cm), en cuyo caso el riesgo de metástasis es casi inexistente y no suele plantear la necesidad de un retrasplante. Si el hallazgo es de tumores renales mayores de 4 cm, pobremente diferenciados y con alto grado de malignidad, vesiculares o pulmonares, exigen un retrasplante del paciente.

## ● DONANTES CON SEROLOGÍA POSITIVA VHC Y VHB

### VHC

La cirrosis hepática producida por el VHC es la principal indicación de trasplante hepático. La recidiva del VHC postrasplante es universal y su evolución hacia cirrosis es más rápida que en pacientes inmunocompetentes. La posibilidad de transmisión de la infección por VHC mediante trasplante a un receptor seronegativo es del 100%, lo cual limita la utilización de los injertos VHC positivos a situaciones desesperadas en

las que la situación clínica del receptor no admite demoras. Sin embargo, el escenario clínico es diferente si el receptor también está infectado por el VHC. En base a los resultados existentes se puede afirmar que no hay diferencias significativas en cuanto a la supervivencia, ni el porcentaje de cirrosis, ni el índice de actividad de la hepatitis en los receptores VHC positivos que reciben un injerto VHC positivo. En esta decisión hay que tener en cuenta una serie de factores: en el receptor el estado del VHC y la actividad viral por análisis del ARN, en el donante la duración de la infección, la gravedad de la alteración sobre la función hepática, la valoración macroscópica del hígado, edad inferior a 45-50 años y el resultado de la biopsia hepática.

## **VHB**

La transmisión de la infección por VHB va a depender de la serología frente al VHB del receptor. Así, la infección se transmite en > 70 % si el receptor no tiene anticuerpos frente al VHB, pero se reduce a 0-18 % si el receptor tiene anticuerpos anti-HBs y/o anti-HBc. Además existen tratamientos preventivos de la recidiva de la hepatitis B postrasplante: inmunoglobulina específica frente al VHB y Lamivudina, que han demostrado reducir e incluso eliminar el riesgo de transmisión de la infección por VHB<sup>(31)</sup>.

## **● DONANTES CON INFECCIONES BACTERIANAS**

Hoy en día las infecciones bacterianas en los donantes no constituyen en sí mismas un factor de riesgo para el desarrollo de DPI o FPI. El riesgo de transmisión de la infección del donante al receptor es muy bajo. En estos casos se recomienda una profilaxis antibiótica dirigida durante la fase inicial del trasplante<sup>(31)</sup>.

## **● TIEMPO PROLONGADO DE ISQUEMIA**

Un tiempo prolongado de isquemia fría es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de DPI o FPI. La supervivencia del receptor es directamente proporcional a las horas de isquemia fría. El punto de corte en EEUU son las 10 horas, mientras en Europa se ha establecido en 12 horas. Las lesiones por isquemia-reperfusión se duplican cuando el tiempo de isquemia fría sobrepasa las 14 horas.

Los donantes marginales, sobre todo los hígados añosos y esteatósicos, son más susceptibles a los efectos del incremento de los tiempos de isquemia fría. Se

recomienda conseguir los menores tiempos de isquemia fría, inferiores a 8 horas, sobre todo cuando estemos tratando con hígados de donantes marginales<sup>(31)</sup>.

## ● DONANTE DOMINÓ

Se denomina trasplante hepático dominó o secuencial cuando un paciente con una hepatopatía crónica o un tumor primario hepático (receptor dominó) recibe un órgano completo procedente de un donante vivo que presenta una enfermedad metabólica (donante dominó), el cual a su vez recibe un injerto procedente de un donante cadáver.

Esto es posible en los pacientes afectados de Polineuropatía Amiloide Familiar, una amiloidosis sistémica hereditaria causada por una alteración genética del cromosoma 18 con herencia dominante, que tiene como consecuencia la síntesis hepática de una variante anómala de la proteína transtirretina. Los síntomas clínicos se manifiestan a partir de la tercera o cuarta décadas de la vida en forma de polineuropatía periférica y del sistema nervioso vegetativo. El desarrollo de la enfermedad en pacientes sin patología neurológica previa, requiere de al menos 20 años para que se inicien los síntomas, lo que permite el empleo de este órgano en un paciente con patología hepática de diferente etiología en fase terminal<sup>(31)</sup>.

## ● SPLIT

Ya comentado anteriormente en el apartado referente al donante vivo, la bipartición del injerto hepático permite la utilización del órgano para dos receptores, uno pediátrico, a quien habitualmente se implanta el lóbulo inferior izquierdo, y un adulto, a quien se implanta el lóbulo hepático derecho. El injerto implantado sufrirá un proceso progresivo de regeneración con el consecuente aumento de volumen hepático. Esta técnica permite que dos pacientes se beneficien de un órgano donado optimizando el aprovechamiento del mismo<sup>(31)</sup>.

## ● DONANTE EN ASISTOLIA

Los donantes en asistolia, comentados al principio del capítulo con la descripción de los diferentes tipos de donantes, se consideran donantes con criterios expandidos.

### REALIDAD ACTUAL

Actualmente son este tipo de donantes, "con criterios expandidos" o "marginales", los que nos encontramos con mayor frecuencia (> 85 %). Los injertos hepáticos obtenidos a partir de estos donantes presentan un mayor riesgo de presentar FPI, DPI o llevar a cabo la transmisión de una enfermedad infecciosa o neoplásica<sup>(31)</sup>.

La ampliación de los criterios para la donación en los últimos años ha tenido una consecuencia negativa sobre los resultados en cuanto a la función inicial de los injertos, con una prevalencia de DPI entre un 13 y un 36 % según las publicaciones<sup>(38,39)</sup>. Friedman et al<sup>(40)</sup> estiman un incremento del 20 al 25 % de las tasas de disfunción inicial de injerto en los últimos 10 años, probablemente relacionado con el empleo de órganos de donantes con criterios expandidos.

Feng S et al<sup>(41)</sup> introduce el concepto de "Donor Risk Index" en un estudio basado en los datos de 20.023 trasplantados en Estados Unidos, como un índice predictor de la probabilidad de DPI en función de las características del donante. El objetivo del trabajo es la creación de una herramienta que ayude a los profesionales en la decisión de aceptación o negación de la validez de un órgano para trasplante. En este estudio se destacan cinco factores dependientes del donante que presentan un efecto significativo sobre la incidencia de estos eventos: la edad del donante (con un aumento progresivo del efecto y máximo en > 70 años), la causa de éxitus (con mayor riesgo en los donantes fallecidos por ACV), la raza del donante (con mayor riesgo en donantes afroamericanos), la talla del donante (con aumento de riesgo en donantes de menor tamaño), y los injertos procedentes de donantes en asistolia. Además se identifican dos factores relacionados de forma significativa con un mayor riesgo de pérdida del injerto no dependientes del donante, la procedencia del injerto y el tiempo de isquemia fría.

## 1.5. PRIORIZACIÓN EN LISTA DE ESPERA - MELD

La priorización en lista de espera para trasplante hepático ha evolucionado en los últimos 20 años. Hasta 2002 los candidatos accedían al trasplante según su clasificación de la UNOS (2A, 2B o 3) basado en su estadio Child-Pugh y el tiempo de espera en lista. El estadiaje UNOS fue relevado por el *score* MELD adoptándose una política de "el más enfermo primero"<sup>(42)</sup>. Actualmente el sistema MELD es el sistema de priorización utilizado por un mayor número de grupos trasplantadores, y es el sistema que se emplea en nuestra comunidad.

El *score* MELD fue desarrollado inicialmente con el objetivo de predecir la mortalidad de los pacientes candidatos para colocación de shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS) y se publicó con tal fin en el año 2000<sup>(43)</sup>. Posteriormente fue modificado y publicado nuevamente en el año 2001, esta vez con el propósito de predecir la mortalidad entre los pacientes cirróticos<sup>(44)</sup>. El sistema MELD presentaba una capacidad de discriminación para la supervivencia a 3 meses superior al 80 %, independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática, de la etiología y de las complicaciones de la cirrosis. Poco después este *score* comienza a emplearse para la priorización de los candidatos a trasplante hepático<sup>(45)</sup>, inicialmente en Estados Unidos, y posteriormente en Europa, Sudamérica y Asia.

Este modelo se establece a partir de una ecuación matemática que tiene en cuenta parámetros bioquímicos y hemostáticos: bilirrubina total, creatinina y el INR (international normalized ratio). Actualmente se acepta que el trasplante hepático aporta un beneficio en términos de supervivencia a partir de un *score* MELD > 15<sup>(29,30)</sup>.

$$\text{MELD} = 0.957 \times \log_e(\text{creatinina en mg/dl}) + 0.378 \times \log_e(\text{bilirrubina en mg/dl}) + 1.120 \times \log_e(\text{INR}) + 6.4$$

Figura 1.14 Fórmula matemática para cálculo del MELD  
(Model for End-Stage Liver Disease)

El sistema MELD se basa en variables seleccionadas por un método estadístico y no de forma empírica, que además son objetivas y difícilmente influenciadas por factores externos, y en la ecuación matemática cada variable tiene un peso según su influencia en el pronóstico. El sistema de puntuación es continuo, lo que ayuda a clasificar a los individuos de forma más precisa en poblaciones grandes.

Sin embargo el sistema MELD tiene una serie de limitaciones. Las variables incluidas son teóricamente objetivas, pero la práctica clínica demuestra su variabilidad. Las cifras de bilirrubina y creatinina pueden alterarse por tratamientos (diuréticos en mayor medida), sepsis, o hemólisis. La elección del cociente para calcular el INR puede variar de un laboratorio a otro según el tipo de reactivo empleado. Además hay que destacar que este score no incluye parámetros que valoren las complicaciones de la hipertensión portal como son la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea y la encefalopatía, que predicen la mortalidad por sí mismas, y por tanto, no puede priorizar adecuadamente los pacientes con función hepática y renal conservadas, como es el caso de los pacientes con cirrosis hepática compensada y afectos de hepatocarcinoma<sup>(42)</sup>.

En la comunidad andaluza se han identificado una serie de situaciones clínicas especiales, que quedan recogidas en la siguiente tabla, para las cuales se aplica una gestión diferente del MELD durante la estancia en lista de espera<sup>(46)</sup>.

Síndrome Hepatorrenal tipo I tratado médicamente y con buena respuesta	Síndrome Hepatopulmonar con $pO_2 < 60$ mmHg
Ascitis y Síndrome Hepatorrenal tipo II tratado	Hipertensión Portopulmonar severa (PAPm > 45 mmHg) tratada farmacológicamente y con buena respuesta, hasta niveles que permitan el trasplante hepático.
Ascitis refractaria con necesidad de dos ó más paracentesis evacuadoras al mes	Colangitis de repetición que requieran ingreso hospitalario y supongan un riesgo vital para el enfermo, no controlables con ningún tratamiento médico ó endoscópico.
Hidrotórax recidivante, no controlable con tratamiento diurético	Poliquistosis
Encefalopatía Hepática Grave sin factores precipitantes	Metástasis de Tumores Neuroendocrinos o tumores hepáticos infrecuentes
Hemorragia Digestiva Varicosa que no haya respondido tratamientos médicos, endoscópicos, TIPS y/o cirugía derivativa.	Polineuropatía Amiloidótica Familiar (Enfermedad de Corino Andrade)
Dos ó más episodios de Peritonitis Bacteriana Espontánea, a pesar de profilaxis y sin causa desencadenante conocida.	Prurito intratable
	Síndrome small for size postrasplante hepático

Figura 1.15 Tabla de situaciones clínicas con aplicación individualizada del MELD en lista de espera<sup>(46)</sup>.

## 1.6 GESTIÓN DE LA LISTA DE ESPERA EN ANDALUCÍA

Con el objetivo de disminuir la mortalidad en lista de espera para trasplante y hacer una asignación equitativa entre las diferentes provincias andaluzas, las cuatro unidades de Trasplante Hepático de nuestra comunidad autónoma (Equipos del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, Hospital Reina Sofía de Córdoba, Hospital Virgen de las Nieves de Granada, y Hospital Carlos Haya de Málaga) deciden en 2002 gestionar la lista de espera con criterios consensuados comunes basados en el score MELD. La finalidad es trasplantar al "enfermo más grave". De esta forma se comienza a trabajar con un sistema dirigido desde la Coordinación Autonómica de Trasplantes con una lista de espera preferente común a la que se accede con MELD  $\geq$  18. Estos pacientes tienen una preferencia autonómica. Esto significa que ante la oferta de un órgano en Andalucía se trasplantará el paciente con mayor MELD. De esta lista salen el 95 % de los receptores de trasplante hepático en nuestra comunidad<sup>(46)</sup>.

Esta forma de gestión de la lista de espera en Andalucía ha exigido el transporte del 45 % de los injertos hepáticos desde el hospital de extracción hasta el lugar de implantación desde 2002 hasta 2013. Estos viajes entre diferentes hospitales de Andalucía se realizan por carretera recorriendo distancias de hasta 400 km, lo que puede suponer aumentos de los tiempos de isquemia fría de hasta 5 horas en los injertos transportados.

En la bibliografía está ampliamente demostrado que un dilatado tiempo de isquemia fría en los injertos hepáticos constituye un mayor riesgo de infecciones<sup>(47)</sup>, complicaciones biliares, complicaciones vasculares<sup>(48,49)</sup> y mayor frecuencia de disfunción primaria<sup>(41, 50-55)</sup>.

Basándonos en el ya mencionado artículo de Feng S<sup>(41)</sup> que estima un aumento del 1% de riesgo de pérdida de injerto por cada hora adicional de tiempo de isquemia fría (p 0.008), el transporte de los injertos hepáticos en Andalucía podría relacionarse con un aumento de hasta el 5 % del riesgo de pérdida del injerto.



En un estudio posterior publicado por A. Rana<sup>(54,55)</sup> de la Universidad de Columbia aparecen de nuevo el tiempo de isquemia fría y la procedencia del donante como factores relacionados con la supervivencia a 3 meses. Este grupo propone un *score* para predecir la supervivencia a 3 meses (SOFT: Survival Outcomes Following Liver Transplantation), en un análisis sobre 21.673 pacientes trasplantados, a partir de diversos factores de riesgo independientes relacionados. En sus resultados se refleja una influencia negativa sobre la supervivencia de la procedencia de ámbito nacional (versus procedencia regional) de los injertos con una OR de 1,2 (IC 95% 0,94 - 1,42; p 0.18). En relación a la isquemia fría obtienen un efecto positivo sobre la supervivencia un tiempo de isquemia inferior a 6 horas con una OR de 0,7 (IC 95% 0,63 - 0,81; p 0.00)

En este sentido encontramos otro trabajo publicado por Totsuka E<sup>(51)</sup> en 2002 en *Surgery Today* donde pretende objetivar los efectos del transporte de los órganos y el tiempo de isquemia fría sobre los resultados en el trasplante hepático, concluyendo que el transporte de los injertos hepáticos a largas distancias supone un aumento del tiempo de isquemia fría y afecta negativamente a la supervivencia de los injertos de forma significativa a partir de las 200 millas (321,87 km). Si bien las distancias y tiempos de isquemia en Andalucía no son comparables con los datos que manejan los estudios de equipos de trasplante norteamericanos (distancias de hasta 2160 millas - 3476 km y tiempos de isquemia fría de hasta 20 horas), los injertos hepáticos en nuestra comunidad recorren distancias de hasta 400 km desde su lugar de extracción hasta el Hospital donde se lleva a cabo su implante, con el consecuente aumento en los tiempos de isquemia fría y total y sus potenciales consecuencias.

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1 HIPÓTESIS

El transporte de los injertos hepáticos en Andalucía puede suponer un aumento de los tiempos de isquemia (fría y total), que a su vez podría estar relacionado con un aumento en la incidencia de fallo primario de injerto, disfunción primaria de injerto y pérdida precoz del injerto.

### 2.2. OBJETIVOS

#### OBJETIVOS PRINCIPALES

- Cuantificar el efecto del transporte de los injertos sobre el incremento de los **tiempos de isquemia (fría y total)**.
- Analizar la influencia del transporte de los injertos sobre la **función hepatocelular** durante la primera semana postrasplante.
- Evaluar el efecto del transporte de los injertos sobre la incidencia de **disfunción primaria de injerto y fallo primario de injerto**.
- Explorar la repercusión del transporte de los injertos sobre la **supervivencia del injerto a 90 días (incidencia de pérdida precoz del injerto)**.

#### OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar el efecto del modo de transporte (aéreo vs. carretera) de los injertos desde las provincias más alejadas sobre los tiempos de isquemia y los resultados postoperatorios.

- Analizar el efecto del transporte de los injertos sobre la estancia media total postoperatoria.
- Valorar la influencia de la movilidad de los injertos en relación con el empleo de órganos procedentes de donantes con criterios expandidos: Hígados con esteatosis moderada-severa e hígados procedentes de donantes añosos.

# MATERIAL Y MÉTODO

### **3. MATERIAL Y MÉTODO**

#### **3.1. DENOMINACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO**

Para la consecución de los objetivos marcados en este estudio de investigación, y teniendo en cuenta las características de los pacientes y las variables necesarias para realizar el análisis, se diseñó un estudio observacional analítico de cohortes retrospectivas a partir de un registro prospectivo de pacientes.

#### **3.2. ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO**

La población de estudio está constituida por pacientes trasplantados hepáticos en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga, procedentes de las provincias andaluzas de Málaga y Almería, y de la ciudad de Melilla.

#### **3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Se incluyeron pacientes receptores de trasplante hepático ortotópico en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes del HRU Carlos Haya, intervenidos entre enero de 2009 y enero de 2013.

Se han excluido del estudio todos aquellos pacientes que aún cumpliendo los criterios de inclusión hubiesen presentado:

- Rechazo hiperagudo del injerto en el postoperatorio inmediato
- Disfunción del injerto por causas técnicas o vasculares como pueden ser las estenosis o trombosis de la arteria hepática y/o de la vena porta.
- Ausencia en la historia clínica de la hoja de recogida de datos referentes al donante y al injerto, o en todo caso, con datos incompletos para el estudio.

### 3.4. MUESTRA DE ESTUDIO

Con los criterios expuestos se recogieron los datos de un total de 110 pacientes. La muestra fue dividida en dos grupos:

- ◇ Grupo A, que denominamos "Málaga" constituido por 53 pacientes trasplantados con injertos hepáticos procedentes del área local de Málaga.
- ◇ Grupo B, que denominamos "No Málaga" constituido por 57 pacientes trasplantados con injertos extraídos en centros externos al área local de Málaga, y que por tanto han sido transportados hasta el lugar donde se ha realizado el implante del órgano.

Los trasplantes fueron realizados por los tres cirujanos senior de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes del H.R.U. Carlos Haya de Málaga.

Según el modelo de gestión de la lista de espera para trasplante hepático empleado desde 2002 en Andalucía (descrito en el apartado 1.6 de la introducción) los injertos hepáticos empleados proceden habitualmente de donantes de diferentes puntos de la comunidad autónoma. Son extraídos por nuestro equipo de extracción cuando proceden de hospitales de la provincia de Málaga y de cualquier otro centro de Andalucía donde no haya un equipo local de trasplante hepático. Cuando los donantes proceden de localidades con equipo de trasplante (Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, Hospital Reina Sofía de Córdoba, Hospital Virgen de las Nieves de Granada), la extracción es realizada por el equipo local que se traslada hasta el lugar de la extracción. El transporte se realiza habitualmente por carretera. Hasta el año 2012 los transportes a los centros de provincias a mayor distancia de Málaga se realizaban por vía aérea, desde entonces los transportes a todos los centros dentro de Andalucía se realizan por carretera. En casos aislados, y casi siempre coincidiendo con receptores en situación de "código 0", los injertos proceden de hospitales de cualquier punto de la geografía española y pueden haber sido extraídos por parte de equipos locales de trasplante o por parte de nuestro equipo de extracción. La cirugía de banco es realizada en el quirófano contiguo al implante por nuestros cirujanos extractores.

Todos los pacientes incluidos en el estudio han sido trasplantados con injertos procedentes de donantes en muerte encefálica.

### 3.5. EXTRACCIÓN DE ÓRGANOS PARA TRASPLANTE

La técnica que actualmente se emplea para la extracción de órganos tiene su origen en la técnica descrita en 1984 por Starzl. Sobre la técnica inicial han ido aplicándose modificaciones hacia procedimientos más rápidos, focalizando la atención en los pasos esenciales que permiten la perfusión de los injertos de forma adecuada y realizando la disección de los elementos vasculares en el trabajo de banco, en isquemia fría. Además aparece el concepto de "extracción en bloque" que hace referencia a la extracción de dos o más órganos de forma conjunta, y que luego son separados durante la cirugía de banco. Existen diferentes modalidades, dependiendo la técnica empleada de los órganos a extraer y de la estabilidad hemodinámica del donante en el momento de la extracción<sup>(31)</sup>.

#### 3.5.1. PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

Existen principios fundamentales de táctica y técnica quirúrgica que se aplican a la extracción de órganos<sup>(56)</sup>:

- ◇ La obtención de un homoinjerto sin daños anatómicos, adecuadamente preservado y funcionando es el factor más importante para determinar el éxito.
- ◇ Las maniobras de hemostasia y manipulación de tejidos en un donante cadavérico no difieren de las empleadas en los pacientes con expectativas de vida.
- ◇ Los procedimientos quirúrgicos deben ser aprendidos gradualmente, ya que la complejidad de las mismas varía de acuerdo al tipo de órgano o combinación de órganos a extraer, así como de las condiciones hemodinámicas del paciente, situaciones logísticas y/o legales, y a los posibles hallazgos intraoperatorios específicos.
- ◇ La coordinación del equipo de extracción es clave para disminuir los tiempos de isquemia.
- ◇ Los objetivos quirúrgicos de todos los equipos de extracción involucrados en una extracción multiorgánica deben ser entendidos y respetados por cada uno de los cirujanos integrantes. Algunos detalles técnicos deben ser planeados de antemano, facilitando posteriormente que la secuencia de eventos se realice en el orden previsto.



### 3.5.2. ANESTESIA EN EL DONANTE MULTIORGÁNICO

Los cambios generales que ocurren después de la muerte cerebral ponen en peligro la función de los órganos potencialmente trasplantables. Es necesario optimizar la perfusión de los órganos y mantener una adecuada homeostasis en el paciente en todo momento<sup>(31)</sup>.

**TRASLADO A QUIRÓFANO:** Durante el traslado del paciente de la UCI a quirófano es primordial la monitorización continua (eletrocardiografía, pulsioximetría, presión arterial invasiva) y la ventilación mecánica con una FiO<sub>2</sub> de 1. Es importante vigilar la hemodinámica del paciente, ya que pudiera presentarse inestabilidad con riesgo de parada cardíaca durante el desplazamiento.

**MONITORIZACIÓN:** Será necesaria la monitorización de las principales constantes que permitan conocer la hemodinámica y homeostasis del donante: electrocardiografía, pulsioximetría, espirometría continua, PVC, presión arterial invasiva, presión pulmonar y enclavada cuando exista un deterioro hemodinámico, diuresis, temperatura central, glucemia.

**SOPORTE VENTILATORIO:** El soporte ventilatorio del donante durante la extracción se realizará con los siguientes parámetros: volumen total 8-10 ml/kg, frecuencia respiratoria 12-46 rpm, FiO<sub>2</sub> suficiente para PaO<sub>2</sub> > 100mmHg, saturación arterial de oxígeno > 95%, PaCO<sub>2</sub> 30-40 mmHg, PEEP 2-5mmHg.

**SUEROTERAPIA Y ANTIBIOTERAPIA:** El aporte hídrico debe reponer las pérdidas, teniendo en cuenta unas pérdidas insensibles > 8-10 ml/kg/h, manteniendo una PVC entre 8 - 12 mmHg, y aportando CNa y ClK en función de las concentraciones séricas de sodio y potasio. La profilaxis antibiótica se realiza, si no hay infección conocida, con Ceftriaxona y Clindamicina.

**SOPORTE CARDIOVASCULAR:** El objetivo durante la fase de extracción es mantener el gasto cardíaco, precarga y postcarga dentro de la normalidad. Se

consideran estándares una presión arterial media 60-80 mmHg, frecuencia cardíaca 60-100 lpm, índice cardíaco 2,4 lpm, presión capilar pulmonar 6-10 mmHg.

Siempre que sea posible se deben evitar los vasopresores. En caso de ser necesarias, la Dopamina o Noradrenalina se emplearán a las menores dosis posibles. Una fracción de eyección < 50% implica usar adicionalmente Dobutamina.

**SOPORTE RENAL:** Se debe mantener una diuresis entre 0,5 y 3 ml/kg/h. Para ello puede ser necesario añadir Furosemida, Manitol o Dopamina a bajas dosis. Los fluidos empleados para reponer la diuresis han de llevar 15-20 mEq de ClK en cada 1.000cc.

**SOPORTE HEMATOLÓGICO:** Es necesario disponer de sangre cruzada en previsión en banco, así como plasma fresco y plaquetas en caso de que se consideren por las condiciones previas del paciente. Se debe mantener una hemoglobina superior a 10 g/dl y un hematocrito por encima del 35%.

Se administrarán 3 mg/kg de heparina sódica antes de proceder a la canulación aórtica.

El mantenimiento del donante finaliza cuando se interrumpe el flujo de la aorta y se inicia la perfusión *in situ* de la solución de preservación.

### 3.5.3. EXTRACCIÓN HEPÁTICA

El injerto hepático se obtiene según dos posibles técnicas de extracción, dependiendo de la condición de potencial donante pancreático y de la estabilidad hemodinámica del paciente.

#### ● TÉCNICA DE EXTRACCIÓN HEPÁTICA

Se extraen habitualmente hígado y riñones. Se trata de una técnica de extracción que sigue, con algunas modificaciones, los pasos descritos por Starzl en 1987<sup>(57)</sup>.

## FASE I: DISECCIÓN NORMOTÉRMICA "IN VIVO"

Comienza con la realización de una laparotomía media xifopubiana ampliada con una incisión transversa bilateral a nivel umbilical. En caso de extracción cardíaca o pulmonar esta incisión se completa con una esternotomía media.

Antes de realizar cualquier maniobra de disección es preceptiva una exploración de la cavidad abdominal con el objetivo de verificar la ausencia de lesiones traumáticas, tumores o grandes malformaciones que contraindiquen la extracción o parte de ella. La exploración incluye también la evaluación macroscópica inicial (color, consistencia, grado de edema, infiltración grasa y señales particulares) de cada órgano destinado a un futuro implante. Esta evaluación se realizará de nuevo después de la perfusión y enfriamiento del mismo. En este sentido es obligatorio realizar una cuidadosa inspección y palpación del hígado, examinando el color, la elasticidad, el volumen y la vascularización del órgano. El aspecto macroscópico del hígado, valorado por un cirujano experto, continúa siendo el mejor criterio de evaluación de su calidad funcional. Un hígado óptimo para el trasplante debe ser de color rojo oscuro, bordes finos (sobre todo a nivel de lóbulo hepático izquierdo) y debe plegarse con facilidad. La principal causa que nos hace desestimar un hígado durante la extracción multiorgánica es la presencia de esteatosis severa, en cuyo caso observaremos un hígado pálido que amarillea con la presión y de bordes romos. En caso de duda será necesaria la realización de una biopsia intraoperatoria. La presencia histopatológica de más de un 60 % de macroesteatosis descartará la validez del órgano. Son asimismo criterios de invalidez la presencia de nodularidad (cirrosis), lesiones hepáticas que hagan sospechar patología tumoral o de origen isquémico. Por último, se deben palpar e inspeccionar los ligamentos hepatoduodenal y gastrohepático con objeto de descartar anomalías arteriales. Las variantes más frecuentes son la presencia de una arteria hepática derecha procedente de la arteria mesentérica superior (15-20 %), o bien de una arteria hepática izquierda procedente de la arteria coronaria estomáquica.

Una vez finalizada la exploración abdominal y la evaluación inicial del órgano, se procede a la exposición de los grandes vasos retroperitoneales. Mediante las maniobras de Cattell-Brasch y Kocher es posible rechazar el paquete visceral cranealmente y acceder al retroperitoneo donde se exponen la aorta y la vena cava inferior. Expuestos los vasos principales, éstos se controlan con ligaduras de seda del nº 2 y se procede a la disección y división entre ligaduras de la arteria mesentérica inferior.

Por último se identifica la arteria mesentérica superior en su salida de la aorta y se controla con ligadura del nº 2 lo más lejos posible de su origen, a unos 4-5 cm, para evitar lesionar una posible arteria hepática derecha de localización más proximal.

Finalizado el control de grandes vasos y arterias mesentéricas, se procede a la localización y control con dos ligaduras del nº 0 de la vena mesentérica superior (o inferior). Cualquiera de estas venas permitirá la canulación portal y la perfusión hepática por esta vía<sup>(31,56)</sup>.

Concluido este paso, hay que realizar el control de la aorta proximal al tronco celiaco, lo que evita la pérdida de solución de preservación y favorece una mejor distribución de la misma en el abdomen, garantizando un mejor enfriamiento de los órganos abdominales. A la aorta supraceliaca se accede abriendo la membrana frenoesofágica, desplazando el esófago hacia la izquierda y seccionando el pilar derecho del diafragma. Una vez conseguido el acceso a ella, se diseca la aorta y se deja controlada con una ligadura de seda del nº 2.

Esta fase finaliza con la sección del ligamento hepatoduodenal para localizar y disecar el colédoco, que posteriormente se liga y secciona a nivel suprapancreático. Se realiza una colecistostomía a nivel del fundus para aspiración de la bilis contenida en la vesícula biliar, y posteriormente se lavan la vesícula y la vía biliar con suero fisiológico<sup>(31,56)</sup>.

## FASE II: CANULACIÓN Y REFRIGERACIÓN "IN SITU"

En condiciones ideales la heparinización del donante se realiza antes de la canulación aórtica, administrando heparina por vía intravenosa a razón de 3 mg/kg de peso, y dejando transcurrir tres minutos para su distribución sistémica antes de la introducción de las cánulas.

Es entonces cuando se procede a colocar la cánula de perfusión portal a través de la vena mesentérica, superior o inferior, controlando mediante palpación que el extremo distal de la cánula quede a nivel del tronco principal de la vena porta. Para su introducción se anuda la ligadura distal sobre la vena, se realiza una incisión lateral sobre la misma y se introduce la cánula en su interior que se fija en la posición correcta con ayuda de ambas ligaduras. Para la canulación de la cava, la cánula de descarga se introduce pinzada comprobándose que su extremo distal está localizado por debajo de la llegada de las venas renales. La canulación de la Aorta abdominal se

realiza a nivel infrarrenal, siguiendo los mismos pasos descritos para la canulación de los vasos venosos, pero con especial cuidado para evitar accidentes. Se introduce la cánula hasta sobrepasar su dilatación de seguridad y en ese momento el ayudante anuda la ligadura proximal alrededor de la dilatación, justo por encima de la arteriotomía.

Una vez finalizada la canulación se procede al *clampaje* de la aorta supracelíaca. El momento de realizar éste gesto se decide en coordinación con el equipo cardiaco y/o torácico si hubiese extracción cardiaca y/o pulmonar, y es fundamental anotar la hora en el protocolo de donación.

A continuación se inicia la perfusión de los órganos con líquidos de preservación a 4°C, que se infunden por gravedad y a una presión de 1-1,5 m sobre el nivel de la aorta, y se abre la cánula de drenaje de la cava inferior. En caso de no realizarse extracción cardíaca se abre el diafragma derecho por encima del hígado, se abre el pericardio y se realiza una sección amplia de la orejuela derecha que facilita el drenaje venoso. Se debe comprobar una adecuada decoloración de los órganos en el campo quirúrgico. La hipotermia debe asegurarse con la utilización de hielo estéril previamente picado que se distribuye alrededor de los órganos que se van a extraer. Habitualmente realizamos la infusión de cuatro litros de líquido de preservación por la cánula aórtica y de dos a tres litros a través de la cánula portal. Se puede incrementar la cantidad de líquido infundido en situaciones como extracción multivisceral, donantes de mayor tamaño o donantes en asistolia<sup>(31,56)</sup>.

### FASE III: EXPLANTE DE LOS ÓRGANOS

La extracción del hígado debe iniciarse únicamente cuando el hígado adquiera un color rojo pálido y el líquido de drenaje a través de la cánula de la cava sea claro.

El primer paso a realizar es la separación de la cabeza pancreática del duodeno hasta el ángulo de Treitz en sentido caudal y a lo largo de la curvatura menor del estómago en sentido proximal. En caso de que exista una arteria hepática izquierda procedente de la coronaria estomáquica hay que dejar la parte vascularizada del epiplon menor junto al órgano. Realizado este paso se secciona el pedículo mesentérico superior por el borde inferior del páncreas. Entonces se asciende la cánula portal y se secciona el páncreas a la altura del cuerpo y el pedículo esplénico se secciona a nivel del borde superior. Posteriormente se aborda la vena cava suprahepática, seccionando el diafragma de manera que se deja unido al hígado la

zona del ligamento triangular derecho y un rodete alrededor de la vena cava suprahepática. La vena cava infrahepática se disecciona por encima del origen de las venas renales, y se secciona a unos 2-3 cm de éstas transversalmente. Hacia la derecha continuamos dividiendo la glándula suprarrenal y conectando con el diafragma seccionado previamente.

A continuación se disecciona el origen de la arteria mesentérica superior y se realiza una arteriotomía transversa en la cara anterior de la misma, a ras de la aorta, que permita ver el ostium de salida de las arterias renales evitando lesionarlas. La aorta se secciona biselada, inclinando la tijera en sentido craneal, separando la vascularización de hígado y riñones. La aorta supracelíaca se secciona justo por encima de la ligadura colocada a ese nivel y finalmente se secciona el pilar izquierdo del diafragma que todavía sujeta la aorta por detrás. En este momento se puede extraer el hígado que se coloca en una batea con hielo y bolsas estériles. Aquí el órgano se perfunde nuevamente con solución de preservación, con un litro, a través de la cánula portal y se empaqueta para el transporte (según la técnica que se describe más adelante).

En último lugar se extraen los injertos vasculares. Se disecan y extirpan las dos bifurcaciones arteriales ilíacas desde el origen de la arteria ilíaca común hasta la arcada crural en el caso de la externa y hasta el origen de las arterias glúteas en la interna. Cada vena ilíaca se extrae desde la arcada crural hasta el origen de la cava inferior, seccionando las ramas hipogástricas conforme van apareciendo a lo largo de su orificio de drenaje<sup>(31,56)</sup>.

### ● TÉCNICA DE EXTRACCIÓN MULTIORGÁNICA ESTÁNDAR, EN BLOQUE, HEPATOPANCREÁTICA

Es la técnica que se emplea en caso de extracción combinada de hígado y páncreas en donantes estables, basada en el trabajo de Sollinger. Los aspectos diferenciales más destacables con respecto a la técnica anterior estriban fundamentalmente en una mayor disección "in situ", a cambio de una perfusión pancreática exclusivamente arterial y un buen control de los pedículos vasculares de la raíz del mesenterio con disminución de la incidencia de problemas hemorrágicos después de la reperfusión del injerto.

## FASE I: DISECCIÓN NORMOTÉRMICA "IN VIVO"

El procedimiento es similar al descrito en la extracción hepática, pero en la valoración de los órganos se debe incluir una exploración rigurosa de las características pancreáticas descartando traumatismos, fibrosis, infiltración grasa o edema significativo, situaciones que harían descartar la validez del órgano para trasplante. Para realizar una adecuada exploración pancreática es necesario acceder a la transcavidad de los epiplones seccionando los ligamentos gastroduodenal y gastrocólico.

Una vez realizada la sección de los ligamentos gastrocólico y gastroesplénico desde píloro hasta esófago, se procede a la disección completa del ligamento hepatoduodenal, disección ligadura y sección del colédoco, disección y control con vessel loop de la vena porta, disección y ligadura de la arteria gástrica derecha, disección de la arteria gastroduodenal, disección de la arteria hepática común hasta el tronco celíaco, disección y ligadura de la arteria coronaria estomáquica (no si existiese arteria hepática izquierda procedente de la misma), y disección del origen de la arteria esplénica.

## FASE II: CANULACIÓN Y REFRIGERACIÓN "IN SITU"

Se realiza de forma prácticamente idéntica a la técnica descrita en la extracción hepática. La única diferencia la encontramos tras el *clampaje* de la aorta celíaca y el inicio de la perfusión con solución de preservación por cánulas aórtica y portal, momento en el que se realiza el pinzamiento de la raíz del mesenterio distal al proceso uncinado. Con ayuda de una endograpadora se clausura el flujo vascular en la raíz del mesenterio en la zona distal al páncreas evitando la pérdida de perfusión hacia el territorio mesentérico. A continuación se retira la sonda nasogástrica hasta el estómago proximal. Se secciona con endograpadora el duodeno en su porción inmediatamente distal al píloro y el primer asa de yeyuno a nivel del ángulo de Treitz.

## FASE III: EXPLANTE DE LOS ÓRGANOS

La fase de exéresis es similar a la anteriormente descrita excepto por extraer en bloque el hígado con el marco duodenal, páncreas completo y bazo. Los vasos cólicos medios se seccionan una vez finalizada la perfusión, momento en el que se completa

la sección del ligamento gastrocólico y la sección de los vasos cortos. El páncreas se moviliza desde la cola traccionando del bazo, "*no-touch technique*". Es necesario tener especial cuidado en no dañar la cápsula pancreática ni los vasos esplénicos.

El bloque duodenopancreático se extrae del cadáver y se perfunde en banco con un litro de solución de preservación. Si hígado y páncreas van a diferentes hospitales se procede a la separación de ambos órganos en el quirófano de la extracción. Se diseca y secciona la porta 1,5 cm por encima del borde superior del páncreas. Se identifica la arteria gastroduodenal y se secciona procediéndose a la ligadura de su extremo pancreático. Se diseca la arteria hepática común hasta el tronco celíaco donde se separa de la arteria esplénica que se secciona a 0,5 cm de su origen en el tronco celíaco y se deja referenciada. Finalmente se separa el tronco celíaco de la arteria mesentérica superior. En caso de existir una arteria hepática derecha procedente de la mesentérica superior, y el páncreas vaya a ser empleado para trasplante, lo habitual es seccionar la arteria hepática derecha lo más distal posible sin lesionar el páncreas en su borde superior y proceder posteriormente a una reconstrucción en banco con el muñón de la arteria gastroduodenal<sup>(31,56)</sup>.

### 3.6. CIRUGÍA DE BANCO

La cirugía de banco es el procedimiento de preparación y optimización del injerto para el implante. Una vez extraído el órgano es necesaria la escisión de tejidos inservibles, la comprobación de la existencia de posibles anomalías vasculares, en cuyo caso podría ser necesario realizar alguna reconstrucción, y finalmente la toma de una muestra para biopsia, denominada "biopsia de banco".

Este procedimiento se realiza en un quirófano, sobre una mesa estéril con material quirúrgico específico. El hígado se coloca en una batea amplia, que contiene hielo estéril en el fondo y suero helado, manteniendo la bolsa de transporte interior para no perder el líquido de preservación. Durante la cirugía de banco se infunden por vía portal unos 1.000-1.500 cc de solución de preservación. Se deja sin utilizar unos 200 cc que se emplearán en la comprobación de estanqueidad arterial y venosa. La cirugía de banco consta de una serie de pasos fundamentales<sup>(31,56)</sup>:



- ◊ Disección de la vena cava. Para ello se extirpa todo el tejido excedente alrededor de la misma, se diseca y liga en su origen la vena suprarrenal derecha. Se diseca el manguito de la vena cava suprahepática ligando las venas diafragmáticas y se reseca la zona de músculo auricular adherida a su extremo distal.
- ◊ Disección de la vena porta ligando en su origen las venas mesentérica superior, esplénica, ramas pancreatoduodenales y coronaria estomáquica. El límite proximal de la disección viene establecido por la zona de sección del colédoco.
- ◊ Disección de la arteria hepática y tronco celíaco. Se extirpa todo el tejido linfograso y plexos nerviosos en torno a las arterias hepática común, gastroduodenal, tronco celíaco y origen de la arteria mesentérica superior. En esta fase se debe prestar especial atención para evitar lesiones yatrógenas y comprobar la ausencia de posibles fugas en los vasos que posteriormente habrá que anastomosar en el receptor. También se realizarán en este momento las reconstrucciones arteriales que sean precisas para resolver las anomalías anatómicas. La anomalía más habitual es la presencia de una arteria hepática derecha procedente de la arteria mesentérica superior. En este caso se preserva un parche de arteria mesentérica superior que se utilizará para anastomosarlo al tronco celíaco; si fue necesario seccionar esta arteria en el borde superior del páncreas la reconstrucción más adecuada será utilizando la arteria gastroduodenal.
- ◊ Finalmente se obtendrá la "biopsia de banco" y se comprobará estanqueidad a nivel arterial y a nivel de vena cava.

### 3.7. PREPARACIÓN Y TRANSPORTE DEL INJERTO HEPÁTICO

Una vez extraído el hígado o el bloque hepatopancreático del donante se coloca en una bolsa estéril que se introduce en una batea con hielo estéril picado a su alrededor. Aquí es perfundido con 1.000 cc de solución de preservación a través de la cánula portal. Finalizada la infusión se cierra la bolsa estéril, dejando dentro la solución de preservación, extrayendo en lo posible el aire contenido dentro de la misma. Esta bolsa, con el hígado o bloque hepatopancreático y el líquido de preservación, es introducido en una nueva bolsa de preservación estéril que se cierra de forma similar. Asimismo, una vez cerrada esta segunda bolsa, se introduce el paquete dentro de una tercera bolsa estéril. Ésta última se cierra dejando espacio suficiente para garantizar la extracción posterior del hígado o bloque hepatopancreático con las dos bolsas anteriores, sin vulnerar la esterilidad de los mismos, en el quirófano, en el momento de comenzar la cirugía de banco o el implante del injerto.

Finalizado el empaquetamiento el órgano se introduce en una nevera con hielo, donde será transportado hasta el lugar donde se realizará el implante del injerto en el receptor. El transporte de los órganos desde cualquier punto de Andalucía hasta el Hospital Carlos Haya se realiza habitualmente por carretera, en taxi. En el caso de los órganos extraídos en otras Comunidades Autónomas, y dentro de Andalucía, los extraídos en las provincias más distantes hasta el año 2012, el transporte del injerto se realiza por vía aérea (en avión ligero) hasta el aeropuerto Pablo Ruiz Picasso de Málaga, y desde aquí en taxi hasta el Hospital Carlos Haya.



### 3.8. PRESERVACIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO

La conservación es un factor fundamental para conseguir un aprovechamiento óptimo de los órganos. Los métodos de preservación empleados para mantener la viabilidad del órgano hasta su implante tienen como objetivo prevenir las lesiones derivadas de la isquemia, mejorar la supervivencia del injerto y disminuir los costes del trasplante<sup>(58)</sup>.

Se cuenta con dos métodos principales para la preservación de los órganos:

#### HIPOTERMIA

La disminución de la temperatura de los tejidos próxima a los 4 °C reduce las necesidades de oxígeno de las células un 95 % y adapta su metabolismo al estado de anoxia. La hipotermia amplía considerablemente el tiempo que un órgano puede tolerar la falta de oxígeno, llegando hasta 24 horas en el caso del hígado.

La hipotermia durante la extracción se logra y se extiende, de manera homogénea, perfundiendo cada órgano con solución de preservación fría a través de sus pedículos vasculares aferentes y aplicando hielo picado en contacto con los órganos.

Una vez que el injerto ha sido extraído debe preservarse en hipotermia hasta que sea implantado en el receptor. Para ello se emplea la preservación hipotérmica estática que consiste en la inmersión del órgano en el líquido de preservación mantenido entre 4 y 8 °C. Es el método más utilizado, simple y eficaz<sup>(31,58)</sup>.

#### SOLUCIONES DE PRESERVACIÓN

Las soluciones de preservación para órganos abdominales pretenden contrarrestar los daños que acontecen durante el almacenamiento en hipotermia. Su objetivo es<sup>(59)</sup>:

- Minimizar el edema celular. La isquemia y la hipotermia disminuyen la actividad de la bomba Na-K-ATPasa y el potencial de la membrana plasmática. El sodio y el cloro entran entonces en la célula por gradiente de concentración arrastrando agua y produciendo edema intracelular. Este efecto puede contrarrestarse

añadiendo a la solución de preservación 110-140 mMol/l de sustancias que sean impermeables para la membrana plasmática por su elevado peso molecular.

- Prevenir la acidosis intracelular. Para mantener las necesidades energéticas (ATP) en situación de isquemia e hipotermia la célula recurre a la glucólisis y glucogenolisis anaerobia, por lo que aumenta la concentración intracelular de lactato e iones de hidrógeno. Esto ocasiona una acidosis que conduce a la activación de enzimas lisosomales y alteración de las propiedades mitocondriales, acabando en daño y muerte celular. Con objetivo de prevenir estos efectos, las soluciones deben contener sustancias que contrarresten la acidosis intracelular como son el fosfato (Wisconsin<sup>®</sup>) o la histidina (Celsior<sup>®</sup>).
- Prevenir la expansión del espacio intersticial. Al perfundir el órgano se produce una expansión del líquido hacia el espacio intersticial que hace que el sistema capilar esté comprimido, de modo que el líquido de preservación se distribuye de forma heterogénea por los tejidos. La solución de preservación ideal debe contener sustancias que generen una presión coloidal osmótica suficiente para permitir el libre intercambio de las sustancias esenciales del líquido de preservación sin producir edema intersticial.
- Mantener el metabolismo energético de la célula. Durante el almacenamiento el ATP es rápidamente metabolizado. En el momento de la reperfusión del órgano se necesita una rápida regeneración de la actividad de la bomba N-K-ATPasa, así como de otras reacciones que requieren energía, en forma de moléculas de ATP. La solución de preservación debe contener sustancias que intenten mantener o reponer ATP.
- Evitar la acumulación intracelular de calcio, que podría ser el factor responsable de la lesión del citoesqueleto durante la preservación. Este daño afecta principalmente a las células endoteliales (células sinusoidales) y es previo al observado en las células parenquimatosas (hepatocitos y células beta). Si bien podemos recuperar un órgano en el que sus células parenquimatosas estén dañadas, esto no es factible si el daño afecta a las células endoteliales.
- Evitar el daño por radicales libres de oxígeno (RLO) en la reperfusión. La mayor fuente de RLO procede de la activación de la enzima xantina-oxidasa, fundamentalmente en pulmón, intestino e hígado.

Otra fuente de RLO es la acumulación intracelular de xantina e hipoxantina durante el almacenamiento del órgano. La activación de leucocitos y macrófagos también pueden generar RLO. Para evitar sus efectos sobre el órgano la solución de preservación debe contener sustancias que reduzcan la producción (glutathione y alopurinol) o eliminen (superóxido dismutasa, quelantes del hierro, manitol, dimetilnitrosamina) radicales libres.

A medida que los programas de trasplante hepático se fueron desarrollando, surgió la necesidad de obtener soluciones de preservación que permitieran prolongar la hipotermia. A principios de los años 80 Belzer diseñó la solución de la Universidad de Wisconsin o solución de Belzer (Wisconsin®)(UW), lo que permitió un gran avance. Antes de su introducción el tiempo límite de isquemia fría en el injerto hepático se estimaba en 4-6 horas, mientras que, tras la introducción de esta solución, se pudo incrementar el tiempo de isquemia seguro hasta 12h, sin comprometer la función del injerto en relación con tiempos de isquemia más cortos<sup>(60)</sup>. Años después se comienzan a utilizar la solución de Celsior® y la solución HTK o Custodiol® como alternativas eficaces a la solución de UW en la preservación de órganos torácicos y abdominales<sup>(61)</sup>. El interés por la lesión por isquemia-reperfusión y el desarrollo de nuevas soluciones de preservación es creciente, existiendo nuevas soluciones en fase de investigación clínica<sup>(62)</sup>.

Nuestro equipo emplea indistintamente las soluciones de Wisconsin, Celsior, y Custodiol tras las conclusiones obtenidas en la tesis doctoral realizada en el seno de nuestra unidad, que no encontró diferencias en cuanto a funcionalidad ni tasa de disfunciones o fallos primarios de injerto<sup>(63)</sup>.

### 3.9. DEFINICIÓN DE DISFUNCIÓN PRIMARIA DE INJERTO Y FALLO PRIMARIO DE INJERTO

#### DISFUNCIÓN PRIMARIA DE INJERTO

La DPI define a aquellos órganos con una funcionalidad disminuida durante el postoperatorio inmediato. Se debe principalmente a la lesión hepática por isquemia-reperfusión, con la acumulación de radicales libres y la lesión de las células del endotelio sinusoidal como eslabón inicial de su fisiopatogenia<sup>(64)</sup>. Su incidencia varía según las series publicadas desde el 2 al 36,3 %<sup>(64,53)</sup>.

Los pacientes trasplantados con DPI presentan una mayor morbilidad y mortalidad, estancias más prolongadas en unidades de cuidados intensivos y en planta de hospitalización, y mayor riesgo de pérdida del injerto que aquellos que no la presentan<sup>(53)</sup>. Las características del donante, la extracción, el implante y el estado y características del receptor pueden afectar a la función inicial del órgano<sup>(65-67)</sup>. Factores relacionados con el donante como el estado nutricional, la presencia y grado de esteatosis, la estabilidad hemodinámica durante la extracción, la lesión iatrogénica del injerto y el tiempo de isquemia, así como factores relacionados con el receptor como son la indicación y la situación funcional previa, pueden afectar a la función del injerto<sup>(53)</sup>. Se han publicado trabajos sobre numerosas estrategias con intención de prevenir esta complicación, sin bien no existe aún la suficiente evidencia para recomendar ninguna de estas intervenciones en la práctica clínica. La reducción del tiempo de isquemia continúa siendo la única variable sobre la que podemos actuar para evitar su aparición<sup>(64)</sup>.

A pesar de que la DPI es una causa importante de morbimortalidad tras el trasplante hepático, no existen unos criterios universalmente aceptados para su definición. Los estudios disponibles en literatura usan diferentes *scores* para su determinación. La mayoría de ellos se basan en los parámetros analíticos de función hepática como los niveles plasmáticos de enzimas de citolisis (ALT y AST) y la actividad de protrombina, durante los primeros días tras la cirugía<sup>(68-71)</sup>. Algunos autores suman a estos parámetros la producción de bilis, los niveles de amonio, los niveles de bilirrubina, o de glutamato deshidrogenasa<sup>(72-77)</sup>. En otra línea, Lock JF et

al<sup>(78)</sup> proponen una definición a partir de dos determinaciones de la capacidad máxima de función hepática (LiMAx) en las primeras 24 horas.

Para la definición de disfunción primaria de injerto en nuestro estudio hemos adoptado los criterios descritos por Olthoff et al<sup>(77)</sup>. Este trabajo establece la presencia de DPI cuando se presentan una o más de las siguientes variables: bilirrubina  $\geq 10$  mg/dl en el séptimo día postoperatorio, un INR  $\geq 1,6$  en el séptimo día postoperatorio, y una ALT o AST  $> 2.000$  IU/l durante los primeros 7 días de postoperatorio.

## FALLO PRIMARIO DE INJERTO

El FPI es el grado más severo de disfunción primaria del injerto hepático. Mientras que la disfunción primaria es un evento reversible debido a su potencial capacidad de regeneración, el fallo primario evoluciona de forma inexorable hacia la pérdida del injerto. Se produce debido a una citolisis hepática masiva y se manifiesta con un aumento rápido de las transaminasas, ausencia de producción de bilis, alteración severa de la coagulación, aumento de los niveles séricos de lactato, inestabilidad hemodinámica, hipoglucemia severa, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria severas. Su incidencia varía según las series publicadas entre un 0,9 - 7,2 %. El trasplante urgente es el único tratamiento efectivo para el fallo primario de injerto.

Al igual que ocurre con la disfunción primaria, no existe una definición establecida para el fallo primario de injerto. En los estudios publicados se utilizan diversos criterios, analíticos o clínicos para su definición. El principio más aceptado de forma global es la progresión hacia una pérdida del injerto (fallecimiento o trasplante urgente del paciente) en los días posteriores al trasplante. Este es el criterio que hemos utilizado en nuestro estudio para definir el fallo primario de injerto<sup>(53)</sup>.

### 3.10. DEFINICIÓN DE PÉRDIDA PRECOZ DEL INJERTO

Casi un tercio de los fallos de injerto después del trasplante hepático se concentran en los primeros tres meses tras la intervención, constituyendo el evento conocido como pérdida precoz del injerto (*Early Graft Loss*)<sup>(77,79,80)</sup>. Este suceso puede deberse a diferentes causas, incluyendo la muerte intraoperatoria, el fallo primario o retardado del injerto, el rechazo severo, complicaciones vasculares y renales, o el fallo multiorgánico<sup>(79-81)</sup>.

Análisis retrospectivos han identificado factores de riesgo asociados con la PPI como son la edad avanzada del donante, la hepernatremia en el donante, el incremento del tiempo de isquemia fría y la esteatosis significativa en el injerto<sup>(80,82-84)</sup>.

En este estudio hemos tenido en cuenta la PPI incluyendo en su definición a todos aquellos pacientes fallecidos o retrasplantados en los siguientes 90 días al trasplante hepático.

### **3.11. MARCO LEGAL**

El marco legislativo que regula las actividades relacionadas con el trasplante de órganos lo encontramos en el Real decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. BOE Núm 313 Sábado 29 de diciembre de 2012. Sec. I. Pág. 89315.

Dentro de este Real decreto, los principales apartados que regulan la obtención y transporte de órganos para trasplante son los siguientes:

#### **Artículo 9. Requisitos para la obtención de órganos de donante fallecido.**

1. La obtención de órganos de donantes fallecidos con fines terapéuticos podrá realizarse si se cumplen los requisitos siguientes:
  - a) Que la persona fallecida de la que se pretende obtener órganos, no haya dejado constancia expresa de su oposición a que después de su muerte se realice la obtención de órganos. Dicha oposición, así como su conformidad si la desea expresar, podrá referirse a todo tipo de órganos o solamente a alguno de ellos y será respetada. En el caso de que se trate de menores de edad o de personas incapacitadas, la oposición podrá hacerse constar por quienes hubieran ostentado en vida de aquéllos su representación legal, conforme a lo establecido en la legislación civil.



b) Siempre que se pretenda proceder a la obtención de órganos de donantes fallecidos en un centro autorizado, el responsable de la coordinación hospitalaria de trasplantes, o la persona en quien delegue, deberá realizar las siguientes comprobaciones pertinentes sobre la voluntad del fallecido:

- Investigar si el donante hizo patente su voluntad a alguno de sus familiares, o a los profesionales que le han atendido en el centro sanitario, a través de las anotaciones que los mismos hayan podido realizar en la historia clínica, o en los medios previstos en la legislación vigente.
- Examinar la documentación y pertenencias personales que el difunto llevaba consigo.

Siempre que las circunstancias no lo impidan, se deberá facilitar a los familiares presentes en el centro sanitario información sobre la necesidad, naturaleza y circunstancias de la obtención, restauración, conservación o prácticas de sanidad mortuoria.

(...)

## **Artículo 12. Preparación de los órganos humanos.**

1. El personal del centro de obtención utilizará las técnicas y los medios adecuados para que cada órgano llegue a su receptor en las mejores condiciones posibles, de acuerdo con los protocolos relativos a la preservación, empaquetado y etiquetado a los que hace referencia el artículo 25.
2. Cuando el órgano deba trasladarse a un centro de trasplante diferente del centro de obtención, se acompañará obligatoriamente de la siguiente documentación:
  - a) Un etiquetado exterior, que tendrá un formato común al menos cuando el transporte del órgano se efectúe entre comunidades autónomas o desde España a otros países, y en el que, en todos los casos, figurará lo siguiente:

- Una indicación de que se traslada un órgano humano, especificando el tipo de órgano, y si procede, su ubicación anatómica derecha o izquierda, con la advertencia "ÓRGANO HUMANO PARA TRASPLANTE. MANIPULAR CON CUIDADO".
  - Procedencia y destino del órgano: centro de obtención y centro de trasplante involucrados, con el nombre de los responsables del envío y la recepción, y las direcciones y números de teléfono de los centros mencionados.
  - Día y hora de salida del centro de obtención
  - Recomendaciones de transporte, con instrucciones para mantener el contenedor a una temperatura adecuada y en una posición apropiada.
- b) Un informe sobre las características del donante y del órgano, su extracción y las soluciones de preservación utilizadas.
- c) Los estudios realizados y sus resultados.
3. Sin perjuicio de lo establecido en el apartado anterior, cuando el órgano se envíe a otro país de la Unión Europea, la documentación relativa a las características del donante y del órgano cumplirá con los procedimientos que la Comisión Europea establezca al efecto.

## 3.12. VARIABLES DEL ESTUDIO

La codificación se realizó contemplando siempre el 0 como categoría basal para trabajar, en la medida de lo posible, con coeficientes de riesgo positivos. Se contempló la recodificación de aquellas variables cuya dispersión por grupos pudiera inducir dificultad de interpretación de resultados o carencia de significación estadística.

### 3.12.1. VARIABLES PREDICTORAS

#### 3.12.1.1. VARIABLE PREDICTORA PRINCIPAL

La variable predictora principal, y que determina las dos cohortes a comparar, es el **origen del injerto** (0: Málaga / 1: No Málaga).

#### 3.12.1.2. VARIABLES PREDICTORAS DEL RECEPTOR

- Número de trasplante
- Edad (variable cuantitativa)
- Sexo (0: mujer / 1: hombre)
- Child Pugh cualitativa (0: A / 1: B / 2: C ) (variable cualitativa)
- Child Pugh cuantitativa (variable cuantitativa)
- MELD (variable cuantitativa)
- Etiología del receptor ( 0: CHC / 1: Alcohol / 2: VBH-VHC / 3: otros ) (variable cualitativa)
- Retrasplante ( 0: no / 1: si ) (variable cualitativa, categórica)

### 3.12.1.3. VARIABLES PREDICTORAS DEL DONANTE

- Edad (Variable cuantitativa)
- Sexo (0: hombre / 1: mujer )
- Peso (variable cuantitativa, expresada en Kg)
- Talla (variable cuantitativa, expresada en cm)
- IMC (variable cuantitativa)
- Causa de fallecimiento (0: ACV / 1: TCE / 2: otros ) (variable cualitativa)
- Días en UCI (variable cuantitativa)
- Nivel de bilirrubina directa en sangre (variable cuantitativa)
- Nivel de GOT en sangre (variable cuantitativa)
- Nivel de GPT en sangre (variable cuantitativa)
- Nivel de sodio en sangre (variable cuantitativa)
- Hipotensión durante estancia en UCI (0: no / 1: si ) (variable cualitativa categórica)
- Tratamiento con Dopamina en UCI (0: no / 1: si) (variable cualitativa categórica)
- Tratamiento con Noradrenalina en UCI (0: si / 1: no) (v. cualitativa categórica)

#### Matizaciones:

- a) La edad del donante se recodificó en una nueva variable cualitativa tomando como punto de corte la edad de 70 años para valorar la influencia del aumento del tiempo de isquemia sobre los injertos marginales o con criterios expandidos.
- b) Empleamos el índice de masa corporal (IMC) o "*body mass index*" (BMI) como indicador del grado de obesidad según la definición de la Organización Mundial de la Salud. Se obtiene a partir del peso y la talla según la siguiente fórmula:  
$$IMC = \text{Peso en Kg} / (\text{Talla en cm})^2.$$

#### 3.12.1.4. VARIABLES PREDICTORAS DEL INJERTO

- Presencia de anomalías anatómicas vasculares (0: no / 1: si) (v. cualitativa categórica)
- Reconstrucción vascular en la cirugía de banco (0: no / 1: si) (v. cualitativa categórica)
- Esteatosis en la biopsia de banco (0: no esteatosis / 1: esteatosis leve / 2: esteatosis moderada / 3: esteatosis severa ) (variable cualitativa)

##### Matizaciones:

- c) Definimos esteatosis en la biopsia de banco como el acúmulo lipídico macrovesicular existente en el hepatocito, clasificado en leve <30%, moderado 30-60% y severo >60% .

#### 3.12.1.5. VARIABLES PREDICTORAS INTRAOPERATORIAS

- Reperusión del injerto (0: portal / 1: arterioportal) (v. cualitativa categórica)
- Hora de clampaje (clampaje de la aorta en el donante).
- Hora de inicio de la fase anhepática
- Hora de inicio de la isquemia caliente
- Hora de reperusión arterial
- Hora de inicio del shunt porto-cava
- Hora de cierre del shunt porto-cava

##### Matizaciones:

- a) Reperusión portal y arterioportal:

Existen dos posibles modalidades de reperusión del órgano en los injertos implantados en nuestra unidad. La reperusión portal es la empleada de forma mayoritaria, y consiste en realizar la anastomosis portal, abrir el flujo a través de la misma comenzando a llegar sangre portal al órgano, y entonces iniciar la

anastomosis de la arteria hepática cuyo flujo será restituido unos minutos después. En modalidad de reperfusión simultánea arterioportal la perfusión del órgano se reinicia tras la realización de ambas anastomosis (tanto de la arteria hepática como de la porta), abriendo el clamp de la arteria e inmediatamente después de la vena porta. Las posibles diferencias entre ambos métodos fue motivo de la realización de una tesis doctoral en nuestra unidad<sup>(85)</sup> donde no se encontraron diferencias significativas en cuanto a los resultados obtenidos en los injertos reperfundidos por ambas vías.

### **3.12.2. VARIABLES RESULTADOS**

#### **3.12.2.1. VARIABLES RESULTADOS DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA POSTRASPLANTE**

- Niveles de bilirrubina en sangre (variable cuantitativa, recogida en los días 1º, 3º y 7º, y su cifra máxima durante los primeros 7 días postrasplante).
- Niveles de GOT/AST en sangre (variable cuantitativa, recogida en los días 1º, 3º y 7º, y su cifra máxima durante los primeros 7 días postrasplante).
- Niveles de GPT/ALT en sangre (variable cuantitativa, recogida en los días 1º, 3º y 7º, y su cifra máxima durante los primeros 7 días postrasplante).
- Niveles de GGT en sangre (variable cuantitativa, recogida en los días 1º, 3º y 7º, y su cifra máxima durante los primeros 7 días postrasplante).
- Niveles de fosfatasa alcalina en sangre (variable cuantitativa, recogida en los días 1º, 3º y 7º, y su cifra máxima durante los primeros 7 días postrasplante).
- Niveles de plaquetas en sangre (variable cuantitativa, recogida en los días 1º, 3º y 7º días postrasplante).
- Niveles de INR (variable cuantitativa, recogida en los días 1º, 3º y 7º postrasplante).

- Porcentaje de tiempo de protrombina (variable cuantitativa, recogida en los días 1º, 3º y 7º postrasplante).
- Niveles de Factor V (variable cuantitativa, recogida en los días 1º y 3º postrasplante).

#### Matizaciones:

a) A partir de las variables bilirrubina en el séptimo día postoperatorio, INR en el séptimo día postoperatorio, GPT máxima y GOT máxima se construye la variable resultado denominada disfunción primaria de injerto. La definición de esta variable clínica y la justificación de los parámetros utilizados para su estimación están detallados con anterioridad, en el apartado 3.9.

#### 3.12.2.2. VARIABLES RESULTADOS INTRAOPERATORIAS

- Tiempo de Isquemia Total: Es el tiempo que pasa entre que se clampa en el donante y se reperfunde el órgano (vía portal o arterial). Es la suma del tiempo de isquemia fría + el tiempo de isquemia caliente (variable cuantitativa).
- Tiempo de Isquemia Caliente: Tiempo que pasa entre que se introduce el órgano en el paciente y se reperfunde (vía portal o simultánea) (variable cuantitativa).
- Tiempo de Isquemia Fría: Tiempo que pasa entre que se clampa en el donante y se introduce el órgano en el paciente (variable cuantitativa).

#### 3.12.3. OTRAS VARIABLES RESULTADOS

- Días de estancia en UCI (variable cuantitativa)
- Días de hospitalización en planta (variable cuantitativa)
- Rechazo celular agudo (0: no / 1: si) (variable cualitativa categórica)
- Fallecimiento en postoperatorio inmediato ( 0: no / 1: si) (variable cualitativa categórica)

- Fallecimiento del paciente dentro de los primeros 90 días postrasplante (0: no / 1: si) (variable cualitativa categórica)
- Retrasplante del paciente dentro de los primeros 90 días postrasplante (0: no / 1: si) (variable cualitativa categórica)

**Matizaciones:**

- a) Se define rechazo celular agudo como la presencia de alteraciones analíticas y/o clínicas (dolor en hipocondrio derecho, febrícula o síndrome febril, ascitis o empeoramiento de la misma, tendencia a la insuficiencia renal o encefalopatía). La utilización de biopsia hepática para confirmación histológica se realiza en algunos pacientes seleccionados a criterio de los profesionales que forman parte del equipo de trasplante de nuestra unidad.
- b) A partir de dos variables resultados: Fallecimiento en los primeros 90 días postrasplante y necesidad de retrasplante dentro de los primeros 90 días de postoperatorio, se construye una nueva variable resultado denominada pérdida precoz del injerto y definida anteriormente en el apartado 3.10.

### **3.13. SUBESTUDIO ESTRATIFICADO POR DISTANCIA EN EL GRUPO NO MÁLAGA**

Para el posterior análisis comparativo se establecieron dos grupos dentro del grupo No Málaga en función de la distancia del centro de origen con respecto a Málaga, tomando como punto de corte 150 km.



### **3.13. CUMPLIMIENTO DE LOS PRINCIPIOS ÉTICOS Y LEGALES EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA.**

Se aseguró el cumplimiento de las normativas éticas de respeto por la personas, beneficencia y justicia de la declaración de Helsinki (y actualizaciones posteriores), del informe Belmont y del código de Nuremberg, que conllevan la valoración detallada de la relación riesgo/beneficio del estudio y la imparcialidad en cuanto a la selección y seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio.

Igualmente se aseguró el cumplimiento de la normativa legal vigente en España en materia de tratamiento de automatizado de datos de carácter personal (Ley Orgánica 5/1.992 de 29 de Octubre, BOE 262/1.992).

### **3.14. RECOGIDA DE DATOS PRE Y POSTOPERATORIOS.**

Las variables del receptor fueron obtenidas directamente de la historia clínica realizada al paciente en el día del trasplante por parte de los hepatólogos responsables de la evaluación, seguimiento y valoración preoperatoria de los candidatos a trasplante.

Las variables intraoperatorias fueron recogidas a partir del informe de la intervención quirúrgica y del acto anestésico, donde se especifican los aspectos técnicos y las posibles incidencias intraoperatorias.

Las variables del donante fueron obtenidas a partir del informe de donación que recoge la información concerniente al donante, al injerto y al acto quirúrgico de la extracción orgánica.

Los datos analíticos postoperatorios fueron recogidos a partir del servidor de laboratorio del HRU Carlos Haya (servolab) en los días especificados.

Los datos de resultados postoperatorios no analíticos fueron recogidos de la historia clínica del paciente incluyendo cursos evolutivos e informes de alta.

Todas las variables fueron incluidas en una tabla de recogida de datos utilizando el programa Microsoft Excel, que posteriormente se exportó al formato utilizado por el programa de análisis estadísticos SPSS para su procesamiento.

### 3.15. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron mediante el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versión 15.0).

#### 3.15.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO UNIVARIANTE

Se realizó un análisis descriptivo de las variables en función de su naturaleza intrínseca en base a los estadísticos descriptivos y gráficos habituales:

- ◇ Variables cuantitativas: Media, mediana, desviación típica, rangos y cuartiles. Representación gráfica mediante histogramas o diagramas de cajas
- ◇ Variables categóricas: porcentajes y distribución de frecuencias. Representación gráfica mediante diagramas de sectores o barras.

#### 3.15.2. ANÁLISIS BIVARIANTE

- ◇ Variables categóricas: Para analizar si las diferencias observadas en las frecuencias de las variables de interés son estadísticamente significativas en este tipo de variables se han realizado test de la Chi-cuadrado o test exacto de Fisher (según las condiciones de aplicabilidad).
- ◇ Variables cuantitativas: Para analizar si las diferencias obtenidas son estadísticamente significativas se ha aplicado la prueba de T de Student para dos muestras independientes, en el caso de cumplir la condición de normalidad, lo cual se ha comprobado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de que no se pueda aceptar la normalidad se ha aplicado la correspondiente prueba no paramétrica de U de Mann Whitney - Wilcoxon.

### **3.15.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

Para aquellos parámetros de función hepática postrasplante con diferencias o tendencias significativas entre ambas cohortes se elaboró un modelo multivariante de regresión, introduciendo como variables predictoras aquellas características del donante y del receptor consideradas de relevancia científica en base a la evidencia por publicaciones previas.

Igualmente se introdujeron y analizaron variables de interacción que se consideraron de potencial relevancia clínica.

Se realizó específicamente un modelo de regresión lineal multivariante considerando injertos de donantes añosos (>70años).

### **3.15.4. DEFINICIÓN DE RELEVANCIA ESTADÍSTICA**

Los test de hipótesis se consideraron como de relevancia estadística si presentaban un nivel de significación estadística  $p < 0.1$ . Para todos ellos se definió igualmente la Odds Ratio (OR) o la diferencia de medias (Dependiendo del contraste de hipótesis) con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

# RESULTADOS

---

## 4. RESULTADOS

### 4.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS DE AMBOS GRUPOS (HOMOGENEIDAD)

#### 4.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES

##### ● Edad

Ambos grupos son homogéneos con respecto a la edad de los receptores, con unas medianas y rangos similares. Tabla 4.1 y Figura 4.1.

	MÁLAGA	NO MÁLAGA	Valor p
EDAD	58 (49 , 63)	57 (47 , 62)	0,185

Tabla 4.1 Variable edad del receptor.  
Test U Mann Whitney - Wilcoxon.

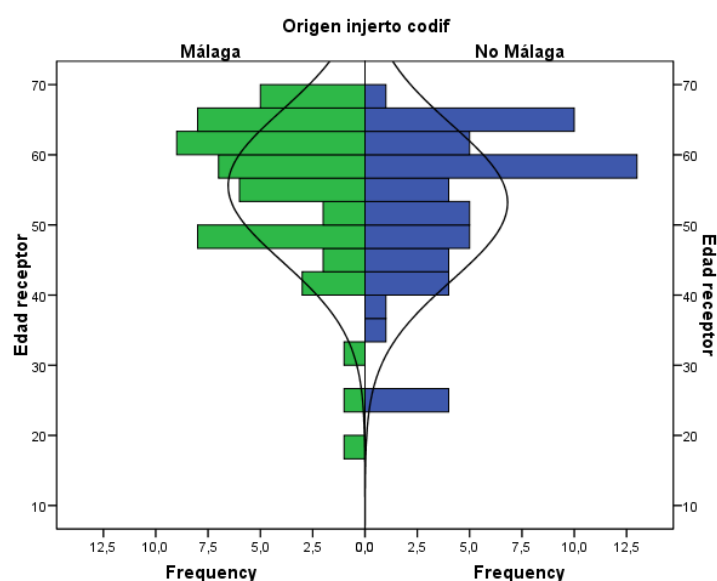


Figura 4.1 Representación de la desviación típica de la variable edad del receptor.

## ● Sexo

El análisis del sexo en ambos grupos no demuestra diferencia estadísticamente significativa, a pesar de observarse una desproporción mujeres:hombres un 25,6% mayor en los receptores del grupo No Málaga. Tabla 4.2 y Figura 4.2.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
SEXO	Hombre	36 (67,9)	46 (80,7)	0,133
	Mujer	17 (32,1)	11 (19,3)	

Tabla 4.2 Variable sexo del receptor.  
Test de Fisher.

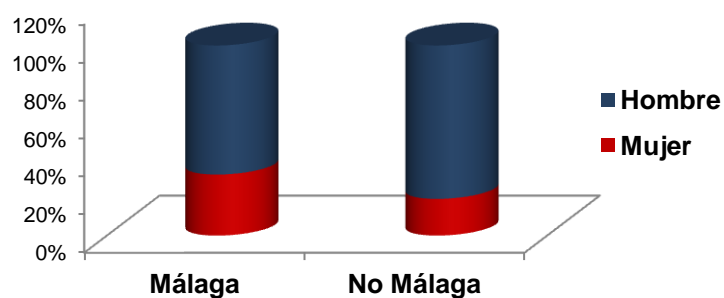


Figura 4.2 Gráfico correspondiente a la variable sexo del receptor.

## ● MELD

Ambos grupos se muestran homogéneos en cuanto a la puntuación en el score MELD de los receptores. Tabla 4.3 y Figura 4.3.

	MÁLAGA	NO MÁLAGA	Valor p
MELD	15 (10 , 20)	16 (12.75 , 21)	0,217

Tabla 4.3 Puntuación MELD en los receptores.  
Test U Mann Whitney - Wilcoxon.

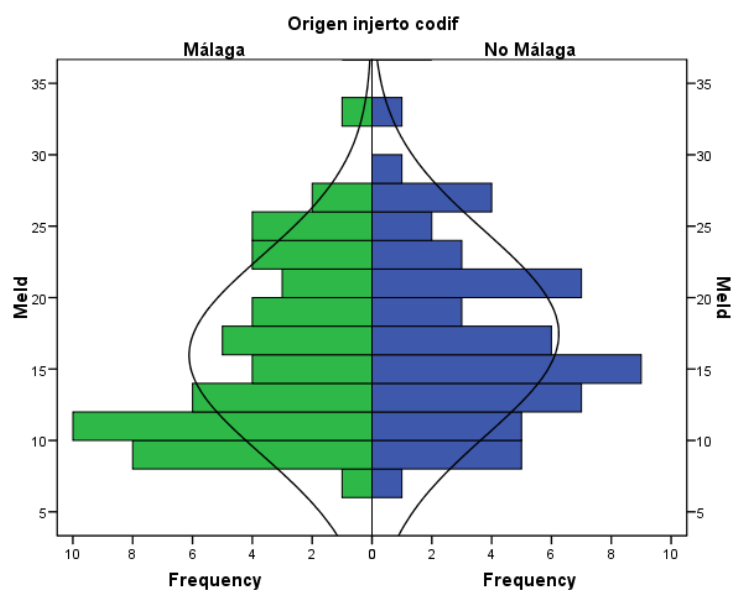


Figura 4.3 Representación de la desviación típica de la variable MELD de los receptores.

### ● Child Pugh

Esta variable es interpretada como variable cuantitativa (Puntuación 1 a 15) y como variable cualitativa (Categorías A, B y C).

Cuantitativa: Ambos grupos presentan medianas similares en la puntuación Child Pugh. Tabla 4.4.

	MÁLAGA	NO MÁLAGA	Valor p
CHILD numérico	9 (6 , 11)	10 (7 , 11)	0,212

Tabla 4.4 Variable cuantitativa Child Pugh en los receptores.  
Test U Mann Whitney - Wilcoxon.

Cualitativa: Se observa mayor desproporción en cuanto a las categorías entre los receptores del grupo No Málaga con respecto a los del grupo Málaga, sin mostrarse esta diferencia estadísticamente significativa. Tabla 4.5 y Figura 4.4.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
CHILD	A	15 (28,3)	9 (16,1)	0,222
	B	17 (32,1)	17 (30,4)	
	C	21 (39,6)	30 (53,6)	

Tabla 4.5 Variable cualitativa Child Pugh en los receptores.  
Test chi cuadrado.

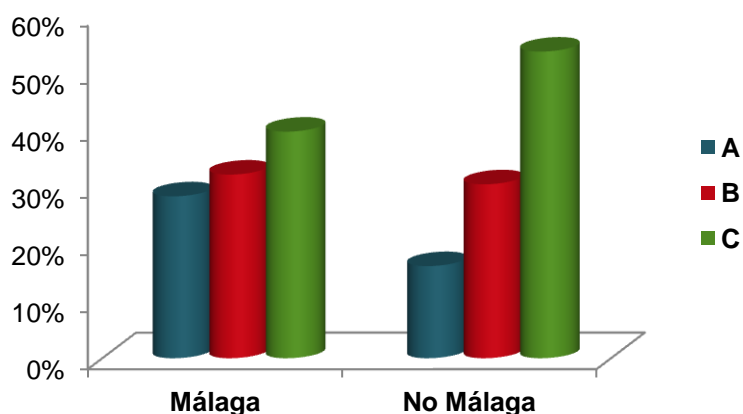


Figura 4.4 Representación gráfica de la distribución de la categoría Child Pugh de los receptores.

## ● Etiología

La indicación de trasplante en los receptores de ambos grupos no presenta diferencia significativa. Tabla 4.6 y Figura 4.5.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
ETIOLOGIA	Alcohol	11 (20,8)	16 (28,1)	0,169
	CHC	21 (39,6)	16 (28,1)	
	VHB/VHC	7 (13,2)	15 (26,3)	
	Otros	14 (26,4)	10 (17,5)	

Tabla 4.6 Variable etiología de los receptores.  
Test chi cuadrado.



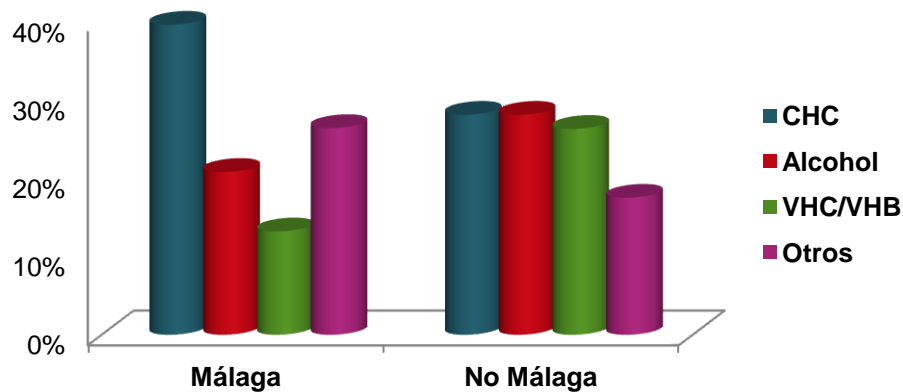


Figura 4.5 Representación gráfica de la etiología de los receptores.

## ● Retrasplante

Entre los receptores del grupo Málaga, dos eran trasplantados previamente, y en el grupo No Málaga accedían a un retrasplante cinco pacientes. Esta diferencia no es estadísticamente significativa . Tabla 4.7.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
Retrasplante	NO	49 (94,2)	50 (90,9)	0,717
	SI	3 (5,8)	5 (9,1)	

Tabla 4.7 Variable retrasplante en ambos grupos.  
Test de Fisher.

#### 4.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES

##### ● Edad

Ambos grupos se muestran homogéneos en cuanto a la edad de los donantes.  
Tabla 4.8 y Figura 4.6.

	MÁLAGA	NO MÁLAGA	Valor p
EDAD	59 (47 , 70)	57,5 (44,75 , 68)	0,476

Tabla 4.8 Variable edad de los donantes.  
Test U Mann Whitney - Wilcoxon.

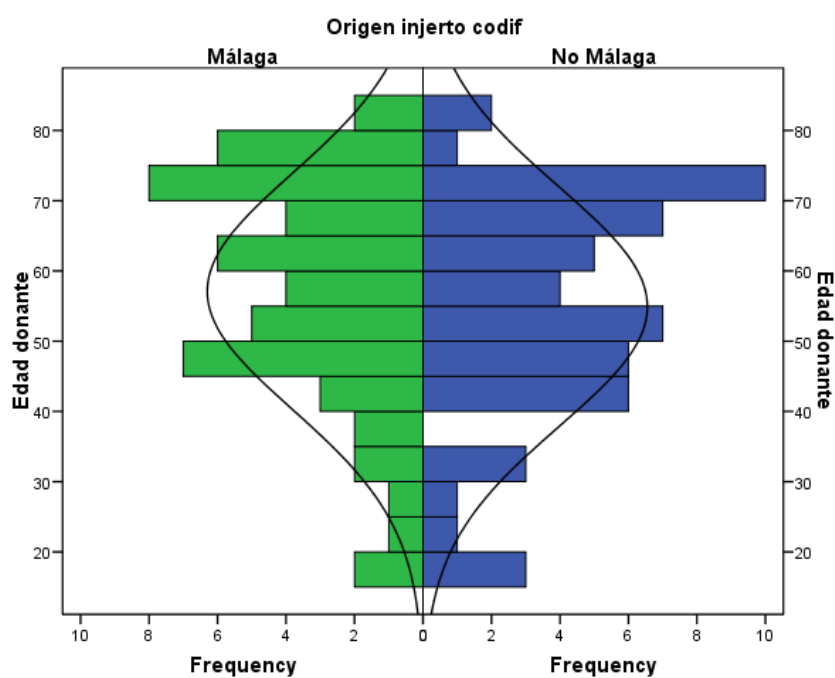


Figura 4.6 Representación de la desviación típica de la variable edad de los donantes.

## ● Sexo

También son similares los donantes de ambos grupos con respecto a la proporción de mujeres y hombres. Tabla 4.9.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
Sexo	Hombre	26 (49,1)	33 (58,9)	0,34
	Mujer	27 (50,9)	23 (41,1)	

Tabla 4.9 Variable sexo de los donantes.  
Test de Fisher.

## ● Peso, Talla e IMC

No se observan diferencias estadísticamente significativas en las variables antropométricas de los donantes entre ambos grupos. Tabla 4.10.

	MÁLAGA	NO MÁLAGA	Valor p	Test
PESO	75 (70 , 80)	70 (65 , 80)	0,196	(b)
TALLA	169,245 (7,903)	166,5 (8,891)	0,095	(a)
IMC	26,12 (24,09 , 27,76)	25,99 (24,22 , 29,985)	0,879	(b)

Tabla 4.10 Variables cuantitativas de los donantes.  
(a) Test t-student asumiendo homogeneidad de varianzas. (b) Test U Mann Whitney - Wilcoxon.

## ● Causa de mortalidad

No se encuentran diferencias significativas en cuanto a las causas de éxitus en los donantes de ambos grupos siendo la causa mayoritaria el accidente cerebrovascular. Tabla 4.11 y Figura 4.7.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
Causa mortalidad	ACV	43 (81,1)	43 (75,4)	0,332
	TCE	7 (13,2)	6 (10,5)	
	Otros	3 (5,7)	8 (14)	

Tabla 4.11 Variable causa de mortalidad en los donantes.  
Test chi cuadrado.

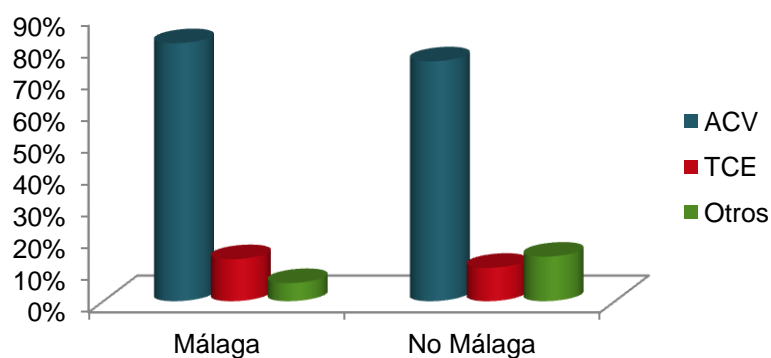


Figura 4.7 Representación gráfica de las causas de mortalidad en los donantes.

## ● Estancia en UCI

No se objetiva diferencia estadísticamente significativa en el análisis de los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos de los donantes. Tabla 4.12.

	MÁLAGA	NO MÁLAGA	Valor p
Estancia UCI	2 (1 , 3)	2 (1 , 3)	0,413

Tabla 4.12 Variable estancia en UCI de los donantes.  
Test U Mann Whitney - Wilcoxon.

### ● Bilirrubina, GOT, GPT y sodio del donante.

No se encuentran diferencias al analizar las cifras de bilirrubina, GOT y sodio recogidos en el donante, con cifras similares en ambos grupos. Existe una diferencia estadísticamente significativa con respecto a las cifras de GPT, con una mediana y rango intercuartílico superiores en el grupo Málaga. Tabla 4.13.

	MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p	Test
BBT	0,535 (0,38 , 0,7)	0,6 (0,4 , 0,81)	0,432	(b)
GOT	36 (22,5 , 53)	36 (23 , 54,75)	0,737	(b)
GPT	34 (25,75 , 59,5)	26,5 (17,75 , 47)	0,051	(b)
Na	144,154 (8,995)	146,333 (9,158)	0,213	(a)

Tabla 4.13 Variables analíticas en los donantes.  
(a) Test t-student asumiendo homogeneidad de varianzas. (b) Test U Mann Whitney - Wilcoxon.

### ● Hipotensión y necesidad de inotrópicos

No existen diferencias en la incidencia de hipotensión entre los donantes de ambos grupos. Tampoco se observa diferencia estadísticamente significativa en cuanto al uso de inotrópicos en los mismos. Tabla 4.14 y Figura 4.8.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
Hipotensión	NO	42 (80,8)	45 (78,9)	1
	SI	10 (19,2)	12 (21,1)	
Dopamina	NO	50 (96,2)	51 (89,5)	0,275
	SI	2 (3,8)	6 (10,5)	
Noradrenalina	NO	16 (30,8)	10 (17,5)	0,120
	SI	36 (69,2)	47 (82,5)	

Tabla 4.14 Variables hemodinámicas de los donantes.  
Test de Fisher.

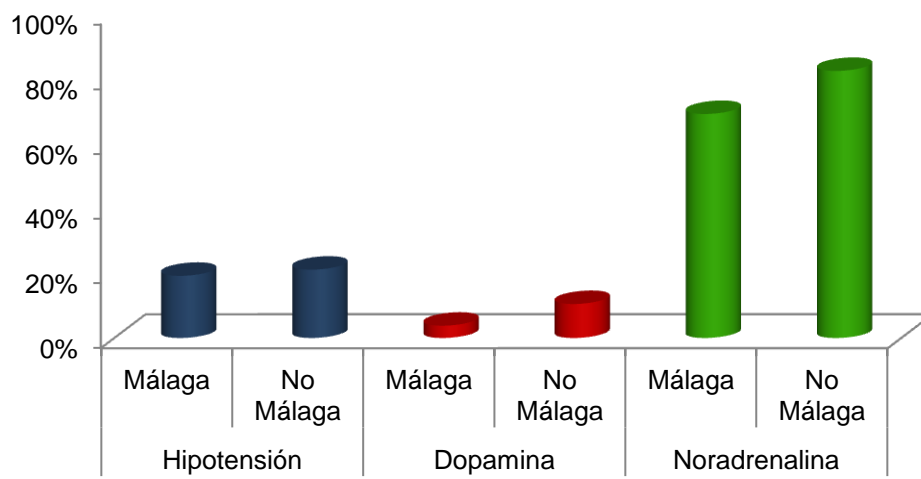


Figura 4.8 Representación gráfica de las variables hemodinámicas de los donantes.

### 4.1.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS INJERTOS

#### ● Anomalía vascular y reconstrucción vascular en banco

No se observa diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de anomalías vasculares ni en la necesidad de reconstrucción vascular en la cirugía de banco. Tabla 4.15.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
Anomalías	NO	36 (67,9)	47 (82,5)	0,12
	SI	17 (32,1)	10 (17,5)	
Reconstrucción	NO	47 (88,7)	52 (91,2)	0,756
	SI	6 (11,3)	5 (8,8)	

Tabla 4.15 Variables anomalías vasculares y reconstrucción vascular en banco del injerto.  
Test de Fisher.

#### ● Esteatosis

La incidencia de esteatosis en las biopsias de banco de los injertos son equivalentes. Tabla 4.16 y Figura 4.9.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
Esteatosis	NO	38 (76)	39 (70,9)	0,494
	Leve	8 (16)	11 (20)	
	Moderada	4 (8)	3 (5,5)	
	Severa	0	2 (3,6)	

Tabla 4.16 Variable esteatosis de los injertos.  
Test chi cuadrado.

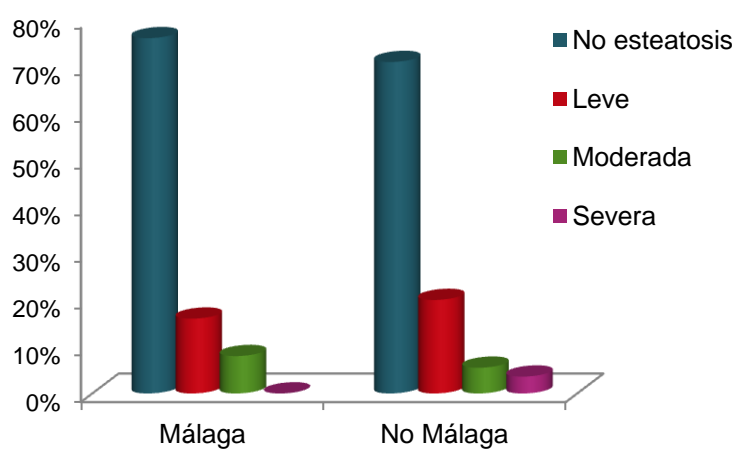


Figura 4.9 Representación gráfica de la esteatosis de los injertos.



## 4.2. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL GRUPO NO MÁLAGA

En la tabla 4.17 se refleja la distribución de la procedencia de los órganos que fueron transportados hasta Málaga.

Hospitales Clínico y Virgen de las Nieves de Granada	12
Hospitales de Sevilla (Virgen del Rocío, Valme, Macarena, San Juan de Dios)	7
Hospitales de Huelva	6
Hospital Reina Sofía de Córdoba.	5
Hospital Torrecárdenas de Almería	5
Hospital Puerta del Mar de Cádiz	4
Hospital de Baza, Granada	2
Hospital Costa del Sol, Marbella	2
Hospital de Jaén	2
Hospital de Motril, Granada	2
Hospital Punta Europa de Algeciras	1
Hospital de Antequera	1
Hospital de Jerez de la Frontera	1
Hospital de Puerto Real	1
Hospital Gregorio Marañón, Madrid	1
Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona	1
Hospital Doctor Negrín de las Palmas de Gran Canaria	1
Hospital Marqués de Valdecilla, Santander	1
Hospital Río Hortega, Valladolid	1

Tabla 4.17 Descripción de los hospitales de origen.

La distancia media entre el centro de extracción y el Hospital Carlos Haya en los injertos del grupo No Málaga es de 263,8 km (mediana de 215 km) con una distancia mínima de 60 km y máxima de 1.600 km.

A partir del grupo No Málaga se han generado dos subgrupos en función de la distancia tomando como punto de corte 150 km. Así obtienen dos grupos: < 150 km con 18 pacientes y  $\geq 150$  km con 38 pacientes. Figura 4.10.

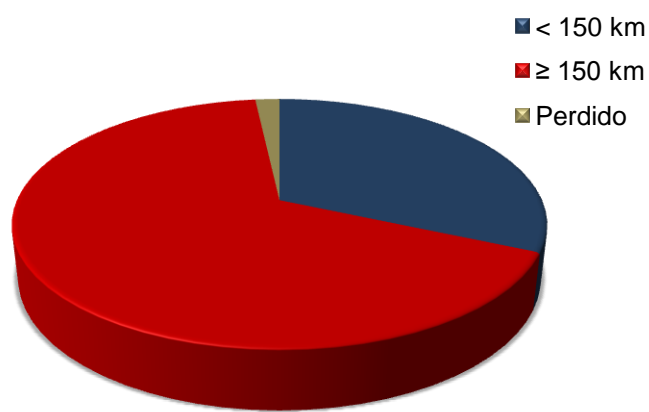


Figura 4.10 Distribución de subgrupos en el grupo No Málaga (punto de corte 150 km).

### 4.3. ANÁLISIS BIVARIANTE DE RESULTADOS

#### 4.3.1. VARIABLES DE RESULTADOS INTRAOPERATORIOS:

##### TIEMPOS QUIRÚRGICOS

###### ● Isquemia caliente

No se encuentra diferencia con respecto a los tiempos de isquemia caliente en ambos grupos con medias similares. Tabla 4.18.

	MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
Isquemia Caliente	49,5 (40 , 62,25)	56 (45 , 67)	0,227

Tabla 4.18 Análisis bivalente de los tiempos de isquemia caliente.  
Test U Mann Whitney - Wilcoxon.

###### ● Isquemia fría

Los tiempos de isquemia fría presentan un incremento medio de 40,98 minutos en los injertos del grupo No Málaga (diferencia de medianas de 46 minutos), siendo una diferencia estadísticamente significativa. Tabla 4.19 y Figura 4.11.

	MÁLAGA	NO MÁLAGA	Valor p
Isquemia Fría	324,21 (86,261)	365,19 (80,198)	<b>0,012</b>

Tabla 4.19 Análisis bivalente de los tiempos de isquemia fría.  
Test t-student.

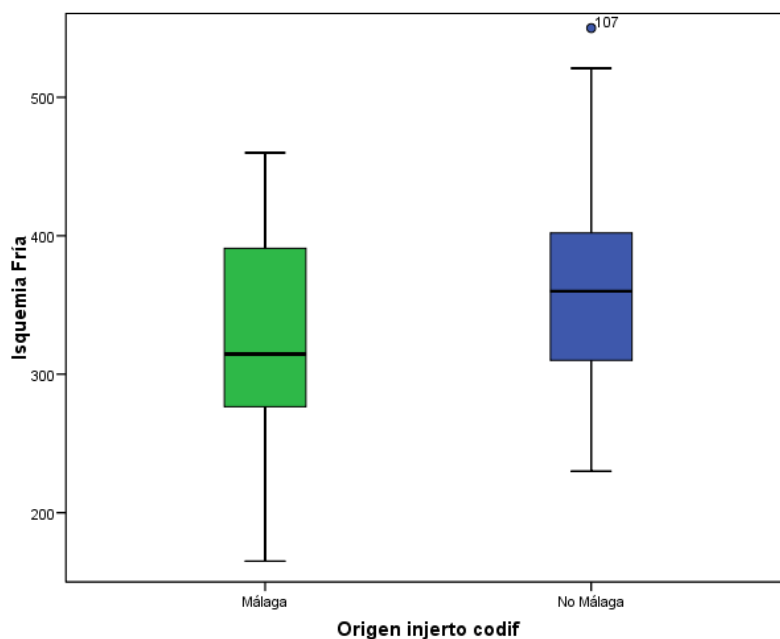


Figura 4.11 Representación gráfica del análisis bivalente de los tiempos de isquemia fría.

### ● Isquemia total

Asimismo se objetiva una diferencia estadísticamente significativa en los tiempos de isquemia total entre ambos grupos, con un incremento de 44,39 minutos en la media (diferencia de medianas de 40,5 minutos) en los injertos del grupo No Málaga. Tabla 4.20, Figura 4.12.

	MÁLAGA	NO MÁLAGA	Valor p
Isquemia Total	376,42 (91,918)	420 (85,108)	<b>0,010</b>

Tabla 4.20 Análisis bivalente de los tiempos de isquemia total.  
Test t-student.

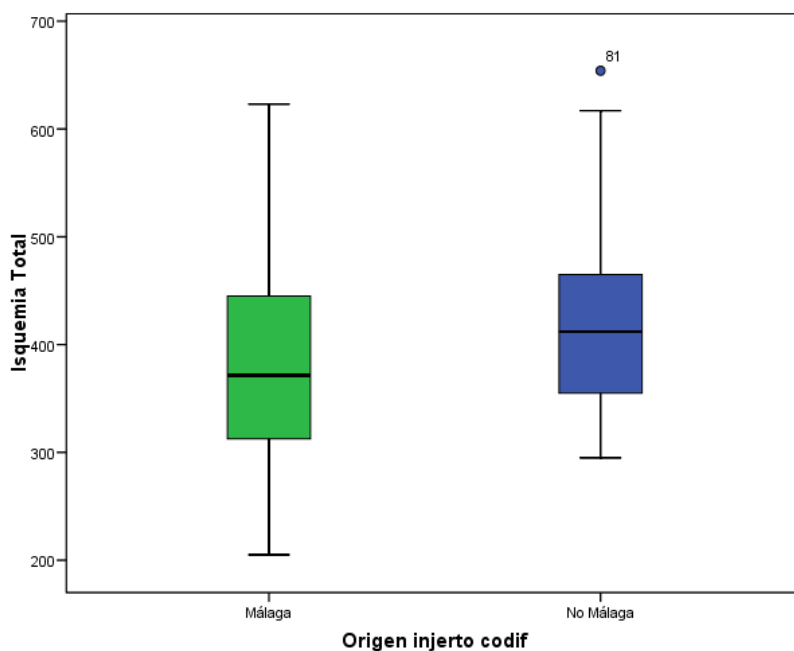


Figura 4.12 Representación gráfica del análisis bivalente de los tiempos de isquemia total.

#### 4.3.2. EVOLUCIÓN CRONOLÓGICA DE LOS TIEMPOS DE ISQUEMIA FRÍA Y TOTAL

##### ● Isquemia fría

El análisis de los tiempos de isquemia fría en los diferentes años del estudio muestra cierto paralelismo entre los años 2009-2011, sin observarse diferencias, que se pierde en el año 2012 donde aparece una gran diferencia entre los grupos. En 2012 se observa una notable diferencia entre los tiempos de isquemia fría (90,46 minutos de diferencia de medias), que aparece más alargado en el grupo No Málaga con respecto al grupo Málaga. Esta diferencia en 2012 es estadísticamente significativa. Tabla 4.21, Figuras 4.13 y 4.14.

	2009	2010	2011	2012
<b>Málaga</b>	359,75	301,13	338,44	295,82
<b>No Málaga</b>	368,2	312,5	336,08	<b>386,28</b>
Diferencia	8,45	11,37	-2,36	<b>90,46</b>
	ns	ns	ns	<b>p 0.009</b>

Tabla 4.21 Análisis cronológico de los tiempos de isquemia fría.  
Test t-student.

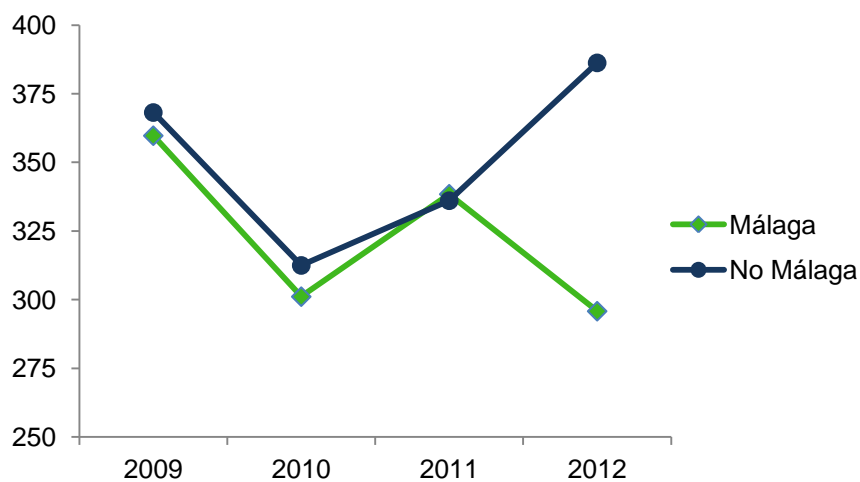


Figura 4.13 Representación gráfica de la evolución cronológica de los tiempos de isquemia fría.

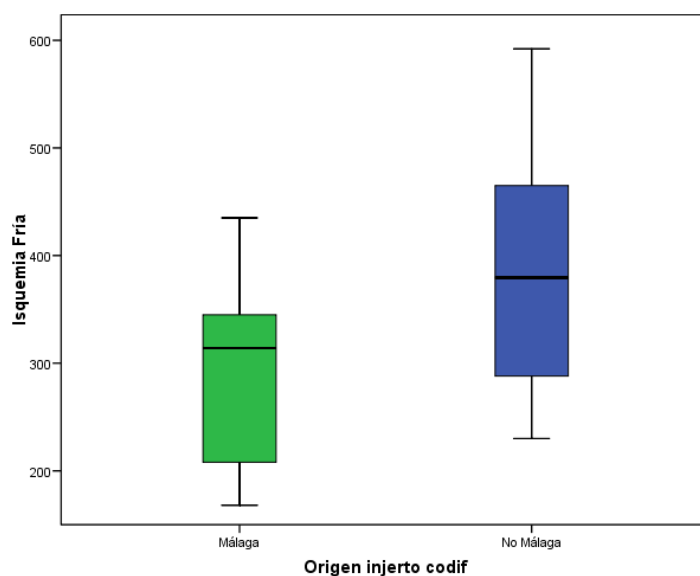


Figura 4.14 Representación gráfica del análisis de los tiempos de isquemia fría en 2012.

## ● Isquemia total

En el análisis estratificado cronológico de la isquemia total se observa el mismo efecto comentado en el tiempo de isquemia fría. Entre los años 2009 a 2011 no se observan diferencias entre los grupos. En el año 2012 se observa una divergencia de los tiempos de isquemia total, siendo los tiempos mayores en el grupo No Málaga, con un incremento medio de 95,53 minutos. Esta diferencia es estadísticamente significativa. Tabla 4.22, Figuras 4.15 y 4.16.

	2009	2010	2011	2012
<b>Málaga</b>	407,75	348,25	399,19	344,47
<b>No Málaga</b>	426,88	345	392	<b>440</b>
Diferencia	19,13	-3,25	-7,19	<b>95,53</b>
	ns	ns	ns	<b>p 0.008</b>

Tabla 4.22 Análisis cronológico de los tiempos de isquemia total.  
Test T-student.

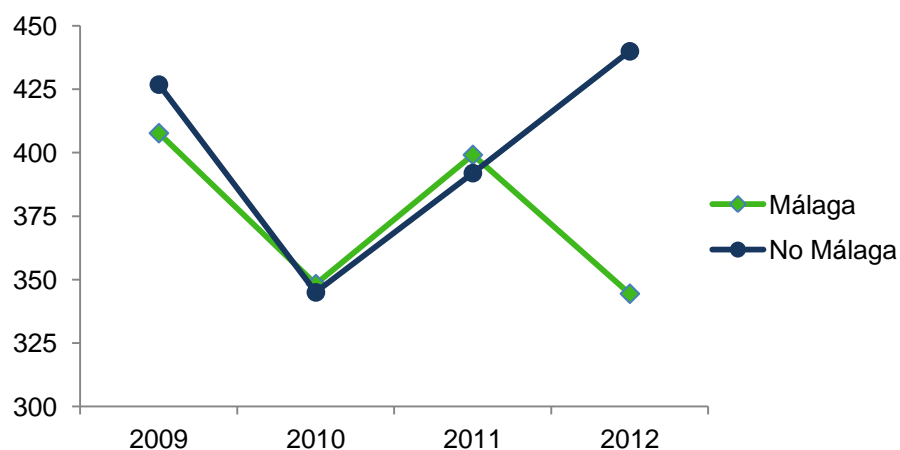


Figura 4.15 Representación gráfica de la evolución cronológica de los tiempos de isquemia total.

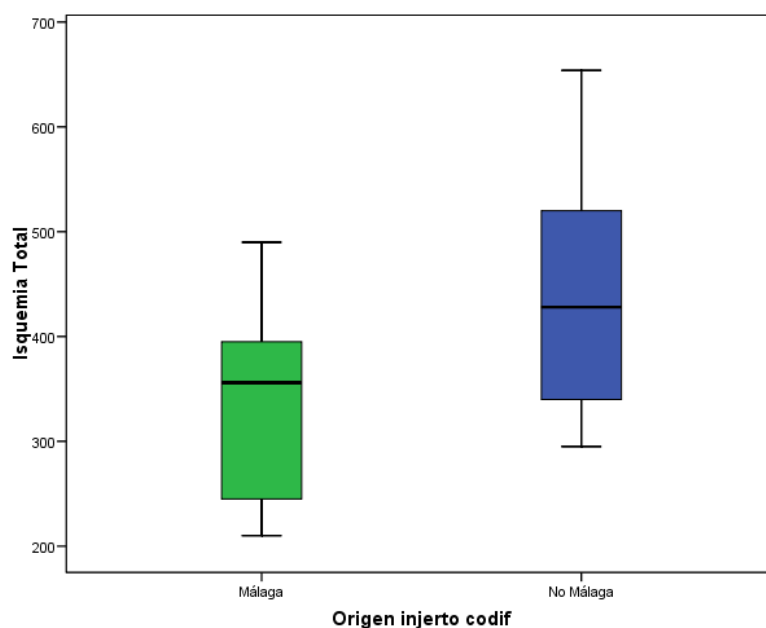


Figura 4.16 Representación gráfica del análisis de los tiempos de isquemia total en 2012.

#### 4.3.3. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS DE DISTANCIA DE LOS TIEMPOS DE ISQUEMIA FRÍA Y TOTAL

##### ● GRUPO NO MÁLAGA

El análisis de los tiempos de isquemia en los subgrupos de distancia mayor y menor de 150 km entre el lugar de implante y de extracción del injerto no ha obtenido diferencias estadísticamente significativas. No obstante, destacamos un incremento de los tiempos de isquemia fría (28,07 minutos de media) y total (26,57 minutos de media) en los órganos transportados más de 150 kilómetros. Tabla 4.23, Figuras 4.17 y 4.18.



	< 150 km ( n = 18 )	≥ 150 km ( n = 38 )	Valor p
Isquemia Fría	345,22 (53,272)	373,29 (89,981)	0,151
Isquemia Total	402,17 (60,125)	428,74 (95,062)	0,211

Tabla 4.23 Análisis de tiempos de isquemia fría y total en función de la distancia con punto de corte en 150 kilómetros.  
Test T-student cuando no se cumple homogeneidad de varianzas.

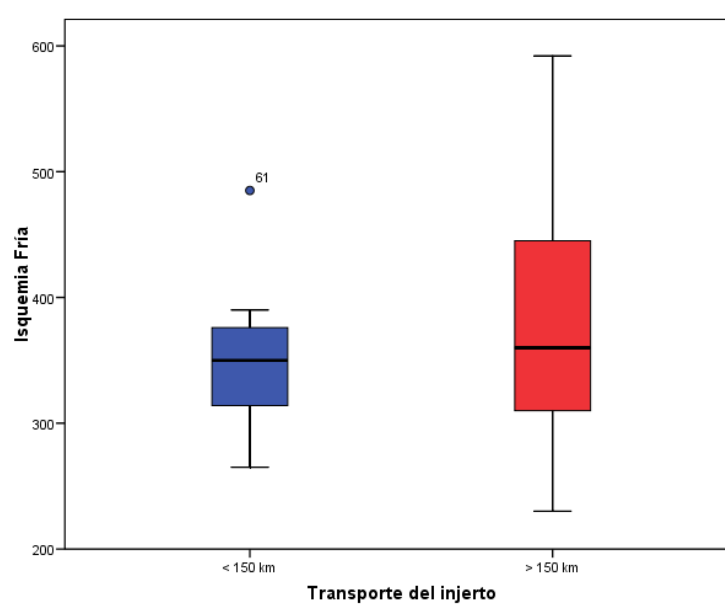


Figura 4.17 Representación gráfica de los tiempos de isquemia fría en función de la distancia (punto de corte 150 km).

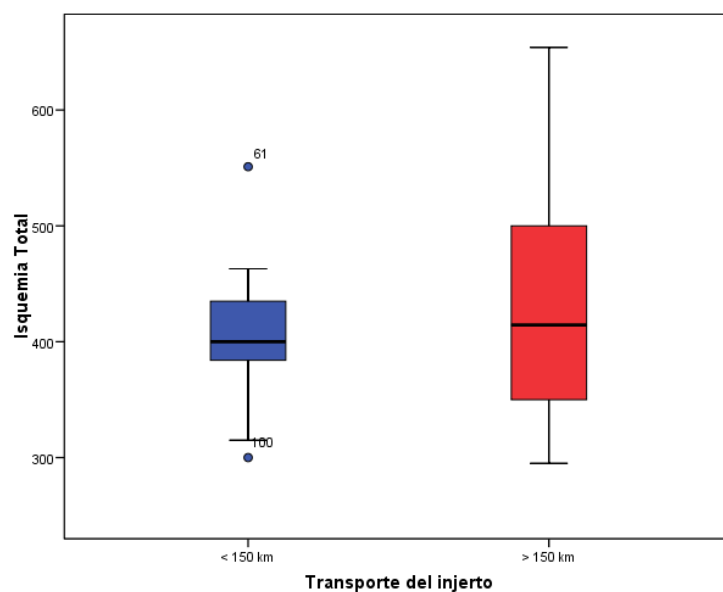


Figura 4.18 Representación gráfica de los tiempos de isquemia total en función de la distancia (punto de corte 150 km).

### ● GRUPO MÁLAGA VS INJERTOS TRANSPORTADOS MÁS DE 150 km

El análisis comparativo de los tiempos de isquemia fría y total de los injertos del grupo Málaga con respecto a los injertos transportados más de 150 kilómetros obtiene una diferencia estadísticamente significativa, con un incremento del tiempo medio de isquemia fría de 49,08 minutos y 52,32 minutos del tiempo de isquemia total. Tabla 4.24, Figuras 4.19 y 4.20.

	Málaga ( n = 53 )	≥ 150 km ( n = 38 )	Valor p
Isquemia Fría	324,21 (86,261)	373,29 (89,981)	<b>0,010</b>
Isquemia Total	376,42 (91,918)	428,74 (95,062)	<b>0,010</b>

Tabla 4.24 Análisis de tiempos de isquemia fría y total en los grupos Málaga y transportados más de 150 kilómetros.  
Test t-student asumiendo homogeneidad de varianzas.

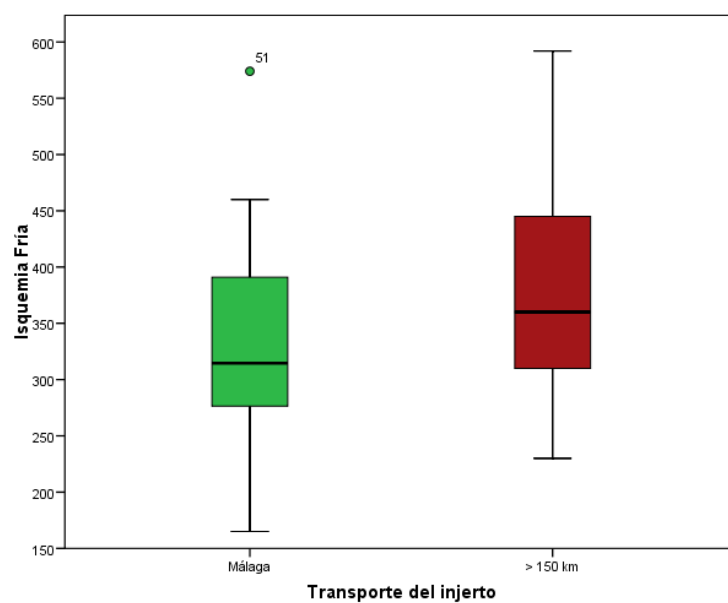


Figura 4.19 Representación gráfica de los tiempos de isquemia fría en los grupos Málaga y transportados más de 150 km.

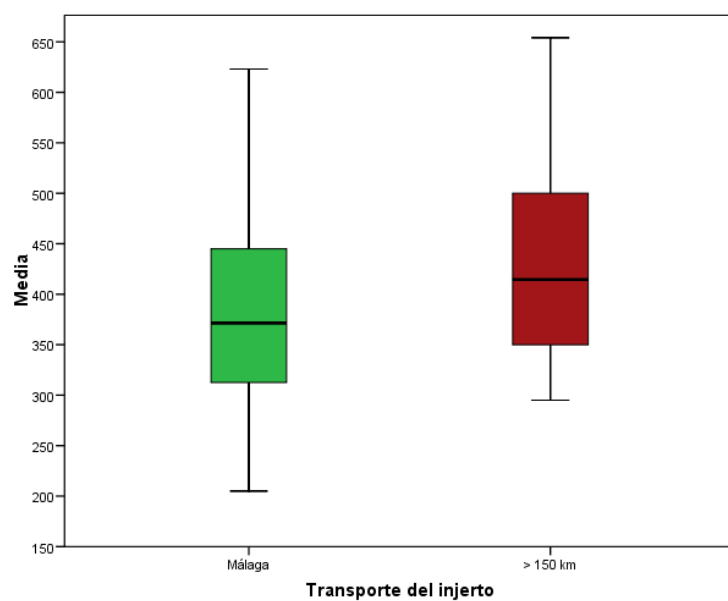


Figura 4.20 Representación gráfica de los tiempos de isquemia total en los grupos Málaga y transportados más de 150 km.

## ● GRUPO NO MÁLAGA EN EL AÑO 2012

Además se ha realizado el análisis bivalente de los tiempos de isquemia en los subgrupos del grupo no Málaga, teniendo en cuenta los datos de los pacientes trasplantados únicamente en el año 2012 (momento en que se comienza a transportar los injertos de áreas más orientales y occidentales de Andalucía por carretera en lugar del transporte aéreo, que se había empleado hasta entonces). Los resultados demuestran un incremento estadísticamente significativo de los tiempos de isquemia fría (incremento medio de 107,83 minutos) y total (incremento medio de 120 minutos) en los injertos procedentes de centros a más de 150 kilómetros desde el Hospital Carlos Haya. Tabla 4.25, Figuras 4.21 y 4.22.

	< 150 km ( n = 3 )	≥ 150 km ( n = 14 )	Valor p
Isquemia Fría	295,67 (23,459)	403,50 (114,524)	<b>0,006</b>
Isquemia Total	339,67 (38,475)	460,43 (114,032)	<b>0,097</b>

Tabla 4.25 Análisis de los tiempos de isquemia fría y total en el grupo No Málaga, en función de la distancia, en 2012.  
Test t-student asumiendo homogeneidad de varianzas.

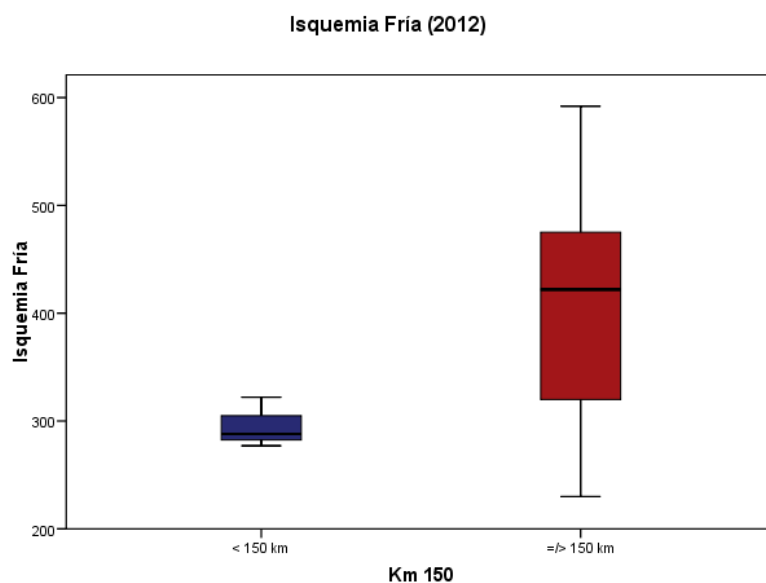


Figura 4.21 Representación gráfica de los tiempos de isquemia fría en función de la distancia en 2012.

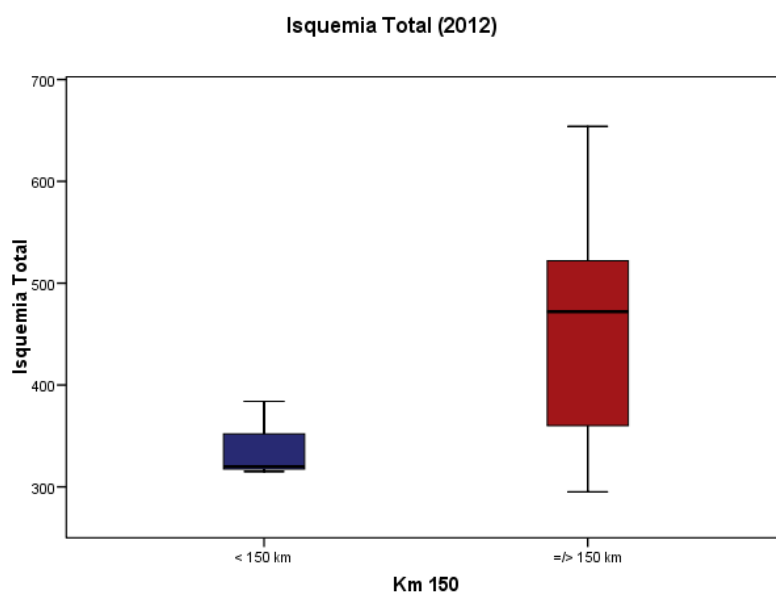


Figura 4.22 Representación gráfica de los tiempos de isquemia total en función de la distancia en 2012.

### ● GRUPO MÁLAGA Y TRANSPORTADOS MÁS DE 150 km EN 2012

El análisis bivalente de los tiempos de isquemia fría y total en el subgrupo de injertos transportados más de 150 kilómetros con respecto al grupo Málaga refleja un incremento estadísticamente significativo del tiempo de isquemia fría (incremento medio de 107,68 minutos). También se observa un aumento significativo del tiempo de isquemia total en estos injertos (incremento medio de 115,96 minutos). Tabla 4.26, Figuras 4.22 y 4.23.

	Málaga ( n = 17 )	≥ 150 km ( n = 14 )	Valor p
Isquemia Fría	295,82 (81,941)	403,50 (114,524)	<b>0,005</b>
Isquemia Total	344,47 (88,626)	460,43 (114,032)	<b>0,003</b>

Tabla 4.26 Análisis de los tiempos de isquemia fría y total en los grupos Málaga y transportados más de 150 kilómetros, en el año 2012. Test t-student.

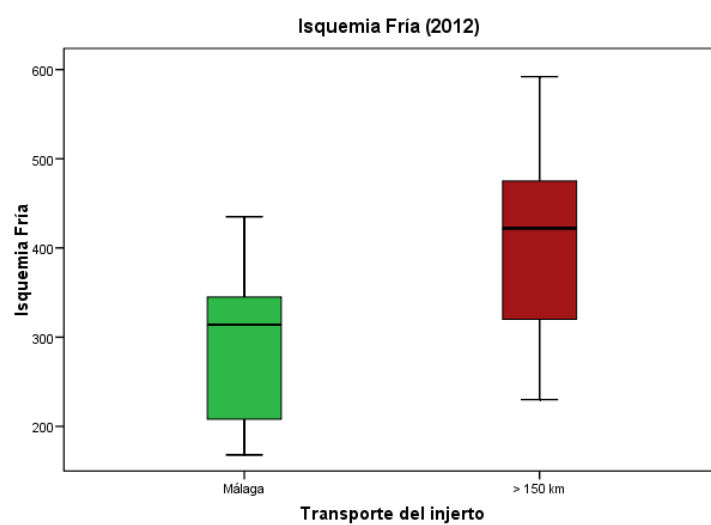


Figura 4.23 Representación gráfica del tiempo de isquemia fría en los grupos Málaga y transporte más de 150 km en el año 2012.

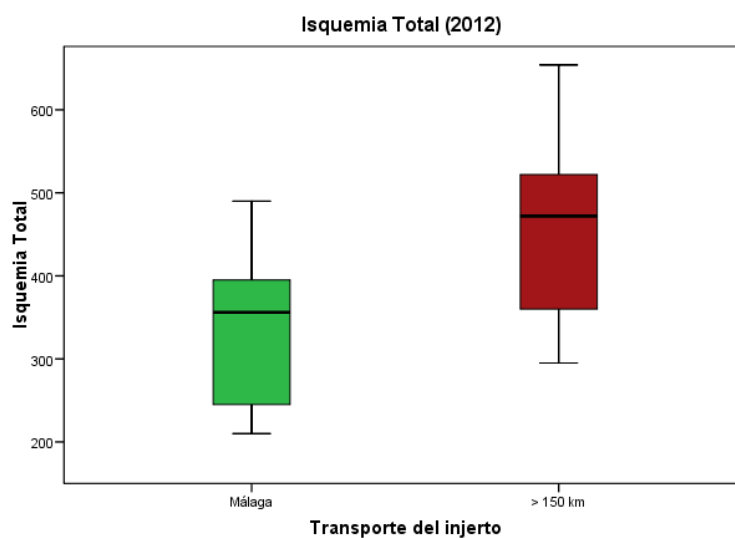


Figura 4.24 Representación gráfica del tiempo de isquemia total en los grupos Málaga y transporte más de 150 km en el año 2012.

#### 4.3.4. RESULTADOS FUNCIÓN HEPÁTICA POSTOPERATORIA

Resultados analíticos bioquímicos, agrupados por parámetros, recogidos en el primer, tercer y séptimo días postrasplante, y valor máximo alcanzado en la primera semana.

##### ● BILIRRUBINA

Se observa una diferencia con tendencia significativa en las cifras de bilirrubina en el primer día postoperatorio, con un incremento medio de 1,163 mg/dl en el grupo No Málaga y un valor de p que se aproxima a ser estadísticamente significativo. En los días tercero y séptimo postrasplante, y el nivel máximo de bilirrubina en la primera semana, también muestran medias superiores en el grupo No Málaga en 0,7, 1,2 y 1,15 mg/dl respectivamente sin encontrarse diferencias significativas. Tabla 4.27 y Figura 4.24.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
BILIRRUBINA	1er día	3,17 (2,47)	4,33 (3,83)	<b>0,060</b>
	3er día	2,89 (2,28)	3,54 (3,37)	0,247
	7º día	3,99 (3,72)	3,92 (4,49)	0,935
	Máximo	6,77 (4,98)	7,92 (6,61)	0,307

Tabla 4.27 Análisis bivalente de la bilirrubina total sérica en los días 1º, 3º y 7º postoperatorio y valor máximo.  
Test t-student.

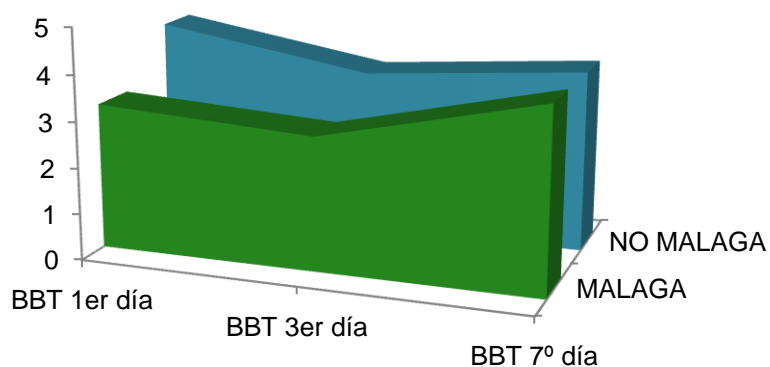


Figura 4.25 Representación gráfica de los niveles de bilirrubina sérica los días 1º, 3º y 7º postoperatorios.

## ● GOT

En el análisis de los valores de la GOT no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las determinaciones recogidas. Tabla 4.28.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
GOT	1er día	984,68 (3003,74)	1091,70 (2664,59)	0,843
	3er día	280,59 (1014,76)	220,93 (379,02)	0,680
	7º día	77,33 (92,91)	70,64 (64,70)	0,664
	Máximo	1671,45 (2981,37)	1854,13 (2655,55)	0,735

Tabla 4.28 Análisis bivariante de los niveles séricos de GOT en los días 1º, 3º y 7º postoperatorios y nivel máximo.  
Test t-student.



## ● GPT

El análisis de los valores de GPT tampoco mostró diferencias entre los grupos en ninguna determinación. Tabla 4.29.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
GPT	1er día	753,57 (1087,03)	741,79 (1060,80)	0,954
	3er día	413,94 (446,32)	392,65 (401,48)	0,794
	7º día	201,90 (143,72)	174,57 (122,37)	0,291
	Máximo	981,98 (1107,73)	985,54 (1126,82)	0,987

Tabla 4.29 Análisis bivalente de los niveles de GPT séricos en los días 1º, 3º y 7º postoperatorios y nivel máximo. Test t-student.

## ● FOSFATASA ALCALINA

En el análisis de los valores de fosfatasa alcalina se observa una diferencia estadísticamente significativa en las determinaciones del tercer día postoperatorio, con unas cifras superiores en el grupo Málaga (diferencia de 15,8 mg/dl). En las determinaciones del primer día postoperatorio se objetiva una diferencia con tendencia significativa, también con un incremento de los niveles en el grupo Málaga (diferencia de 21,58 mg/dl de medias). Tabla 4.30 y Figura 4.25.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
FOSFATASA ALCALINA	1er día	94,09 (83,95)	72,51 (46,61)	<b>0,095</b>
	3er día	129,75 (95,48)	113,95 (75,70)	<b>0,038</b>
	7º día	188,94 (107,82)	174,70 (117,80)	0,517
	Máximo	230,96 (151,07)	219,07 (152,47)	0,684

Tabla 4.30 Análisis bivalente de los niveles séricos de fosfatasa alcalina los días 1º, 3º y 7º postoperatorios, y nivel máximo. Test t-student.

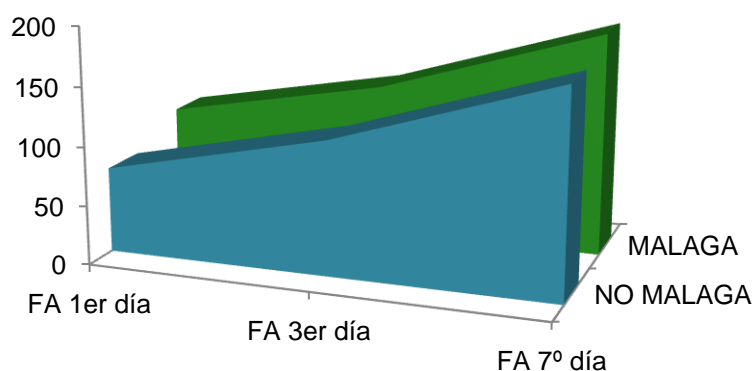


Figura 4.26 Representación gráfica de los niveles séricos de fosfatasa alcalina los días 1º, 3º y 7º postoperatorios

## ● GGT

En cuanto a las determinaciones de GGT, no se observan diferencias significativas entre ambos grupos. Tabla 4.31.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
GGT	1er día	134,45 (109,52)	125,72 (124,44)	0,698
	3er día	295,48 (191,69)	293,35 (284,32)	0,964
	7º día	460,94 (287,24)	480,39 (436,39)	0,788
	Máximo	574,58 (444,91)	617,53 (515,40)	0,644

Tabla 4.31 Análisis bivalente de los niveles séricos de GGT los días 1º, 3º y 7º postoperatorios, y nivel máximo. Análisis variables cuatitativas. Test t-student.

## ● PLAQUETAS

En el análisis de los niveles plaquetarios se observa una diferencia con tendencia significativa en las determinaciones del primer y tercer día postoperatorios (diferencias de 11.407 y 13.576 plaquetas respectivamente, mayores en el grupo Málaga). Tabla 4.32.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
Plaquetas	1er día	67603,77 (45726)	56196,49 (38698)	<b>0,160</b>
	3er día	74769,23 (58130)	61192,98 (41371)	<b>0,160</b>
	7º día	128038,46 (78157)	125910,71 (68144)	0,880

Tabla 4.32 Análisis bivalente de los niveles de plaquetas los días 1º, 3º y 7º postoperatorios. Análisis variables cuatitativas. Test t-student.

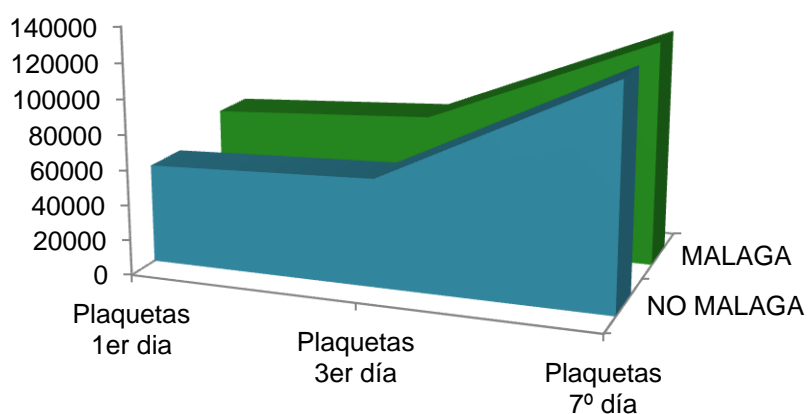


Figura 4.27 Representación gráfica de los niveles de plaquetas los días 1º, 3º y 7º postoperatorios.

## ● INR.

No se aprecian diferencias en las cifras de INR entre ambos grupos en las determinaciones estudiadas. Tabla 4.33.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
INR	1er día	1,612 (0,931)	1,674 (0,502)	0,481
	3er día	1,277 (0,241)	1,284 (0,249)	0,892
	7º día	1,234 (0,221)	1,339 (1,166)	0,525

Tabla 4.33 Análisis bivalente de los niveles de INR en los días 1º, 3º y 7º postoperatorios.  
Test t-student.

## ● TIEMPO DE PROTROMBINA (%)

No se observan diferencias entre los grupos en los porcentajes de tiempo de protrombina en las determinaciones analizadas. Tabla 4.34.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
TP %	1er día	47,1 (13,391)	44,1 (10,344)	0,193
	3er día	66,44 (16,568)	66,22 (15,838)	0,942
	7º día	71,160 (17,5)	71,29 (12,425)	0,872

Tabla 4.34 Análisis bivalente del porcentaje de tiempo de protrombina en los días 1º, 3º y 7º de postoperatorio.  
Test t-student.

## ● FACTOR V

Se observan unas cifras de Factor V de la coagulación superiores en el grupo Málaga. En las determinaciones del primer día se evidencia una diferencia con un valor de p con tendencia significativa (diferencia de medianas de 13,5%). Tabla 4.35 y Figura 4.27.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
FACTOR V	1er día	64,25 (33,986)	54,81 (25,076)	<b>0,103</b>
	3er día	95,87 (29,144)	92,41 (41,962)	0,677

Tabla 4.35 Análisis de los niveles de Factor V de coagulación los días primero y tercero de postoperatorio.  
Test t-student.

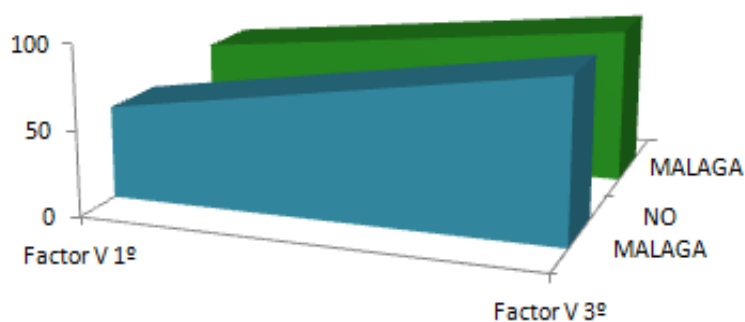


Figura 4.28 Representación gráfica de los niveles de Factor V los días primero y tercero de postoperatorio

#### 4.3.5. DISFUNCIÓN PRIMARIA DE INJERTO Y FALLO PRIMARIO DE INJERTO

Ambos grupos presentan el mismo número de casos con disfunción primaria de injerto (15 en cada grupo, lo que corresponde a un 28,3% en el grupo Málaga y un 26,3% en el grupo No Málaga). Casi el 50 % de los casos en el grupo Málaga tuvieron lugar durante el año 2011. En el grupo No Málaga el año de mayor incidencia es 2012 con 7 casos, seguido del año 2009 con 5 casos. Tabla 4.36 y Figuras 4.28 - 4.29.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
Disfunción primaria de injerto	NO	38 (71,7)	42 (73,7)	0,815
	SI	15 (28,3)	15 (26,3)	

Tabla 4.36 Análisis bivalente de la disfunción primaria de injerto en ambos grupos. Análisis de variables cualitativas. Test chi cuadrado.

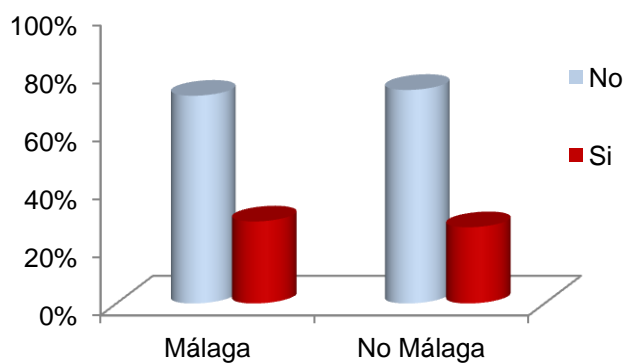


Figura 4.29 Representación gráfica de la disfunción primaria de injerto en ambos grupos.

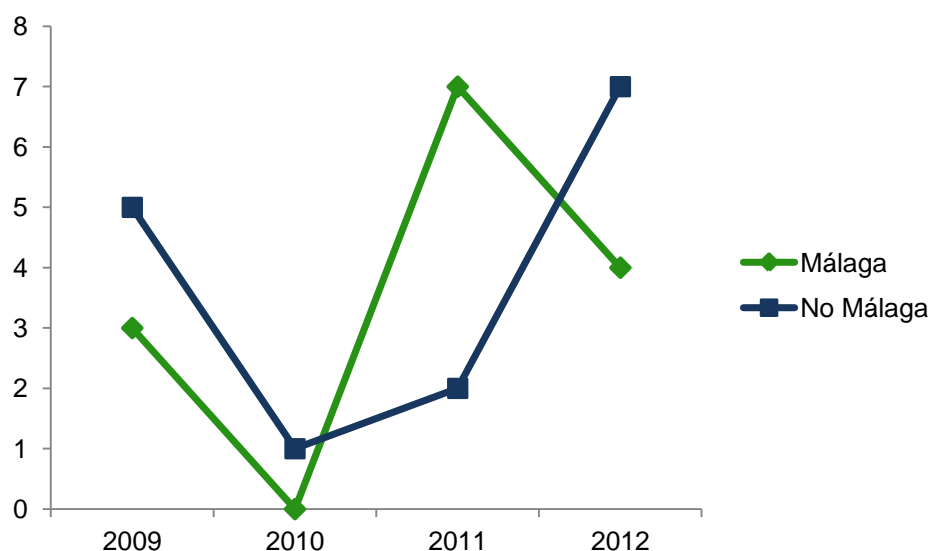


Figura 4.30 Representación gráfica de la evolución cronológica de la disfunción primaria de injerto en ambos grupos

El análisis de la incidencia de disfunción primaria de injerto estratificando el grupo No Málaga según distancia de transporte se observa un aumento de incidencia de casos en el grupo de injertos transportados más de 150 kilómetros. Cuatro pacientes presentaron DPI en el grupo de injertos transportados menos de 150 kilómetros. Once pacientes de aquellos trasplantados con injertos procedentes de más de 150 kilómetros de distancia presentaron esta complicación. En el análisis estadístico no se encuentra diferencia estadísticamente significativa. Tabla 4.37, Figura 4.30.

		MÁLAGA (n = 53)	< 150 km (n = 18)	> 150 km (n = 38)	Valor p
DPI	NO	38 (71,7)	14 (77,8)	27 (71,1)	0,857
	SI	15 (28,3)	4 (22,2)	11 (28,9)	

Tabla 4.37 Análisis bivalente de la disfunción primaria de injerto en ambos grupos, teniendo en cuenta el desplazamiento en km en el grupo No Málaga. Test chi cuadrado.

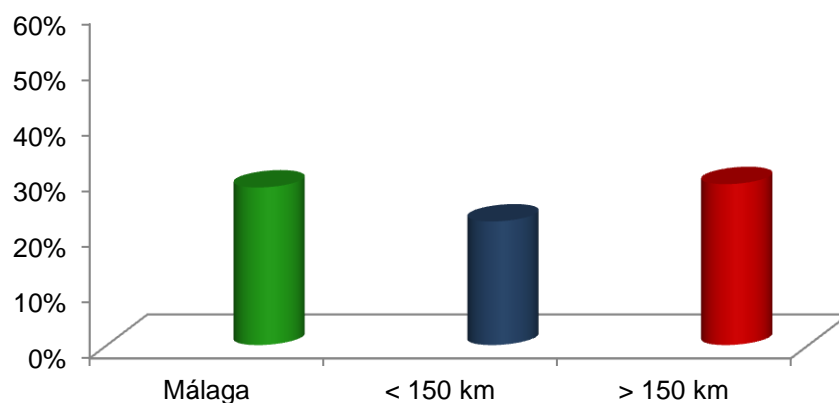


Figura 4.31 Representación gráfica de la disfunción primaria de injerto en ambos grupos, teniendo en cuenta el desplazamiento en km en el grupo No Málaga.

No se observó ningún fallo primario de injerto en ninguno de los pacientes incluidos en la muestra.

#### 4.3.6. PÉRDIDA PRECOZ DEL INJERTO

En la serie se produjeron 12 pérdidas precoces del injerto (10,9%), definidas como éxitus o retrasplante urgente dentro de los 90 días siguientes a la intervención, con una distribución homogénea entre los grupos. Tabla 4.38 y Figura 4.31.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
PPI	NO	47 (88,7)	51 (89,5)	0,894
	SI	6 (11,3)	6 (10,5)	

Tabla 4.38 Análisis bivalente de la pérdida precoz del injerto en ambos grupos. Análisis de variables cualitativas. Test chi cuadrado.



#### 4.3.7. OTRAS VARIABLES RESULTADOS

##### ● Estancia en UCI y en Planta

No existe diferencia en la estancia (en UCI, en planta de hospitalización y global) entre ambos grupos, siendo la estancia total 1,7 días de media más prolongada en el grupo No Málaga (M 15.04 vs NM 16.74). Tabla 4.39.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
ESTANCIA	UCI	3 (3 , 4)	3 (2 , 5)	0,551
	PLANTA	9 (7 , 12)	10 (8 , 16)	0,137
	TOTAL	12 (9 , 17)	14 (10 , 20)	0,185

Tabla 4.39 Análisis bivariante de los tiempos de estancia. Análisis de variables cuantitativas en dos grupos independientes. Test U Man Whitney - Wilcoxon.

##### ● Rechazo Agudo

No existe diferencia en la incidencia de rechazo agudo entre los pacientes de ambos grupos, con el mismo número de casos (7 en ambas cohortes). Tabla 4.40.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
RECHAZO AGUDO	NO	46 (86,8)	49 (87,5)	1
	SI	7 (13,2)	7 (12,5)	

Tabla 4.4. Análisis bivariante del rechazo agudo. Análisis descriptivo y de asociación. Test de Fisher.

### ● Éxitus en el postoperatorio inmediato

En el grupo Málaga existen dos casos de éxitus en el postoperatorio inmediato y en el grupo No Málaga cuatro. Los resultados del análisis se muestran en la tabla 4.41.

		MÁLAGA (n = 53)	NO MÁLAGA (n = 57)	Valor p
ÉXITUS POI	NO	51 (96,2)	53 (93)	0,68
	SI	2 (3,8)	4 (7)	

Tabla 4.41. Análisis bivalente de la incidencia de éxitus en el postoperatorio inmediato.  
Test de Fisher.

#### 4.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE RESULTADOS

##### ● Bilirrubina total primer día postoperatorio

En el análisis multivariante de las cifras de bilirrubina en el primer día postoperatorio se identifican varios factores de riesgo. Se evidencia una influencia independiente sobre la bilirrubina del MELD preoperatorio del paciente, de forma estadísticamente significativa (OR 0,198 y p 0,000). El transporte del injerto y la distancia recorrida por el mismo en Km también se relacionan de forma significativa, siendo la relación con mayor potencia estadística con los kilómetros de distancia con un incremento de 0,005 mg/dl estimado por cada km de transporte (OR 0,005 y p 0,006). Esta relación de las cifras de la bilirrubina con la distancia se apoya con una relación también significativa de forma independiente con el tiempo de isquemia total (OR 0,032 y p 0,057). Tabla 4.42.

Coeficientes <sup>a</sup>								
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	-2,985	2,599		-1,149	,253	-8,142	2,172
	Edad receptor	-,002	,028	-,005	-,058	,954	-,058	,055
	Meld	,198	,044	,415	4,477	,000	,110	,286
	Transporte del injerto	-,780	,415	-,218	-1,881	,063	-1,603	,043
	Km distancia	,005	,002	,335	2,823	,006	,002	,009
	Isquemia Total	,032	,017	,903	1,926	,057	-,001	,065
	Isquemia Fria	-,028	,018	-,752	-1,616	,109	-,063	,006
	EsteatosisSN	-,366	,610	-,051	-,600	,550	-1,578	,845
	Edad donante	,012	,017	,061	,696	,488	-,022	,045

a. Variable dependiente: BBT 1er día

Tabla 4.42 Análisis multivariante de los niveles de bilirrubina en el primer día postoperatorio

### ● Fosfatasa alcalina primer día y tercer día postoperatorio

En el análisis multivariante de los niveles de fosfatasa alcalina en el primer día postoperatorio se relacionan de forma significativa la edad (OR -2,52 y p 0,000) y el MELD preoperatorio del receptor (OR -2,25 y p 0,029). También se observa una relación con tendencia significativa por parte del transporte del injerto (OR -17,709 y p 0,065). La esteatosis muestra una relación de riesgo no significativa en esta determinación (OR 10,606 y p 0,450). En las determinaciones del tercer día postoperatorio sigue manteniéndose la relación estadísticamente significativa y con efecto protector de la edad del receptor (OR -3,026 y p 0,000). El score MELD preoperatorio sigue teniendo relación en sentido negativo con un IC ahora no significativo (OR -2.39 y p 0,071). La esteatosis del injerto en esta determinación aumenta la magnitud de su relación de riesgo, acercándose a un intervalo de confianza con mayor tendencia significativa (OR 25,132 y p 0.171). En las determinaciones de este día el transporte del injerto deja de tener relación reseñable. Tablas 4.43 y 4.44.

Coeficientes <sup>a</sup>								
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	273,938	59,518		4,603	,000	155,828	392,049
	Edad receptor	-2,519	,653	-,394	-3,860	,000	-3,814	-1,224
	Meld	-2,248	1,014	-,223	-2,217	,029	-4,260	-,236
	Transporte del injerto	-17,709	9,498	-,234	-1,864	,065	-36,558	1,141
	Km distancia	,038	,041	,120	,931	,354	-,043	,120
	Isquemia Total	,282	,381	,376	,741	,461	-,474	1,038
	Isquemia Fría	-,353	,403	-,442	-,876	,383	-1,153	,447
	EsteatosisSN	10,606	13,981	,071	,759	,450	-17,139	38,351
	Edad donante	,009	,387	,002	,022	,982	-,760	,777

a. Variable dependiente: FA 1er día

Tabla 4.43 Análisis multivariante de los niveles de fosfatasa alcalina en el primer día postoperatorio

**Coefficientes<sup>a</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	372,110	76,285		4,878	,000	220,705	523,514
	Edad receptor	-3,026	,839	-,375	-3,608	,000	-4,691	-1,361
	Meld	-2,392	1,311	-,187	-1,825	,071	-4,994	,209
	Transporte del injerto	-14,400	12,197	-,150	-1,181	,241	-38,607	9,807
	Km distancia	,052	,053	,128	,981	,329	-,053	,157
	Isquemia Total	,213	,502	,224	,425	,672	-,783	1,209
	Isquemia Fria	-,330	,528	-,326	-,624	,534	-1,378	,718
	EsteatosisSN	25,132	18,238	,131	1,378	,171	-11,064	61,329
	Edad donante	-,317	,497	-,062	-,638	,525	-1,304	,670

a. Variable dependiente: FA 3er día

Tabla 4.44 Análisis multivariante de los niveles de fosfatasa alcalina en el tercer día postoperatorio

## ● Plaquetas primer día y tercer día postoperatorios

En el análisis multivariante de los niveles de plaquetas en el primer día postoperatorio se observa relación significativa con efecto protector con la edad del receptor (CB -1265,77 y p 0,001) y su puntuación MELD preoperatoria (CB -2754,55 y p 0,000). Ninguna otra variable de las escogidas presenta relación independiente. Tabla 4.45.

**Coefficientes<sup>a</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	226400,7	33694,280		6,719	,000	159535,472	293265,9
	Edad receptor	-1265,768	369,462	-,332	-3,426	,001	-1998,954	-532,582
	Meld	-2754,552	574,019	-,458	-4,799	,000	-3893,674	-1615,430
	Transporte del injerto	-4813,382	5377,321	-,107	-,895	,373	-15484,501	5857,737
	Km distancia	5,336	23,344	,028	,229	,820	-40,990	51,662
	Isquemia Total	-47,107	215,734	-,105	-,218	,828	-475,224	381,011
	Isquemia Fria	-87,642	228,152	-,184	-,384	,702	-540,402	365,117
	EsteatosisSN	-6780,441	7915,021	-,076	-,857	,394	-22487,543	8926,662
	Edad donante	57,540	219,205	,024	,262	,793	-377,465	492,545

a. Variable dependiente: Plaquetas 1er día

Tabla 4.45 Análisis multivariante de los niveles de plaquetas en el primer día postoperatorio

En el análisis multivariante de los niveles de plaquetas en el tercer día postoperatorio de nuevo se objetivó una relación significativa en sentido negativo con la puntuación MELD preoperatoria (CB -4100,28 y p 0,000) y con la edad del receptor (CB -1250,32 y p 0,004). Tabla 4.46.

Coeficientes <sup>a</sup>								
		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados			Intervalo de confianza para B al 95%	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	269978,0	38159,966		7,075	,000	194241,077	345715,0
	Edad receptor	-1250,316	419,567	-,277	-2,980	,004	-2083,040	-417,592
	Meld	-4100,283	655,717	-,572	-6,253	,000	-5401,700	-2798,865
	Transporte del injerto	-4562,675	6101,168	-,085	-,748	,456	-16671,805	7546,455
	Km distancia	8,904	26,465	,039	,336	,737	-43,621	61,429
	Isquemia Total	-76,354	251,022	-,143	-,304	,762	-574,564	421,856
	Isquemia Fria	-104,822	264,111	-,185	-,397	,692	-629,009	419,365
	EsteatosisSN	3756,033	9122,978	,035	,412	,681	-14350,553	21862,619
	Edad donante	23,922	248,735	,008	,096	,924	-469,749	517,593

a. Variable dependiente: Plaquetas 3er día

Tabla 4.46 Análisis multivariante de los niveles de plaquetas en el tercer día postoperatorio.

### ● Factor V primer día y tercer día postoperatorios

En análisis multivariante de las cifras de Factor V de la coagulación en el primer día postoperatorio evidencia una relación significativa en sentido negativo por parte de la edad del donante con un valor de p 0,022, pero un coeficiente beta de escasa magnitud (CB -0,4). También parece presentar relación con esta variable la esteatosis del injerto, con efecto de riesgo y un valor de p con tendencia significativa (CB 10,59 y p 0,092). También podemos destacar una relación con intervalo cercano a ser significativo, por parte de la edad del receptor (CB 0,465 y p 0,112). Tabla 4.47. En la determinación del tercer día postoperatorio de las cifras de Factor V aparece de nuevo como factor relacionado, de forma significativa y con efecto protector, la edad del donante (CB -0,567 y p 0,037). Desaparecen en este caso las interacción por parte del resto de variables estudiadas. Tabla 4.48.

**Coefficientes<sup>a</sup>**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	79,703	26,454		3,013	,003	27,205	132,201
Edad receptor	,465	,290	,169	1,603	,112	-,111	1,041
Meld	-,423	,451	-,097	-,939	,350	-1,318	,471
Transporte del injerto	-3,418	4,222	-,105	-,810	,420	-11,796	4,960
Km distancia	,005	,018	,034	,260	,796	-,032	,041
Isquemia Total	,071	,169	,221	,421	,674	-,265	,408
Isquemia Fría	-,133	,179	-,385	-,741	,460	-,488	,223
EsteatosisSN	10,588	6,214	,163	1,704	,092	-1,744	22,920
Edad donante	-,400	,172	-,228	-2,324	,022	-,741	-,058

a. Variable dependiente: Factor V 1er día

Tabla 4.47 Análisis multivariante de las cifras de Factor V en el primer día postoperatorio.

**Coefficientes<sup>a</sup>**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	154,054	39,254		3,925	,000	75,723	232,384
Edad receptor	-,105	,444	-,031	-,236	,814	-,991	,781
Meld	-,550	,704	-,103	-,782	,437	-1,955	,855
Transporte del injerto	-2,564	6,421	-,064	-,399	,691	-15,376	10,248
Km distancia	,010	,024	,064	,398	,692	-,039	,059
Isquemia Total	,183	,255	,491	,718	,475	-,326	,692
Isquemia Fría	-,254	,267	-,642	-,950	,345	-,788	,280
EsteatosisSN	10,043	9,883	,121	1,016	,313	-9,678	29,765
Edad donante	-,567	,266	-,259	-2,129	,037	-1,099	-,035

a. Variable dependiente: Factor V 3er día

Tabla 4.48 Análisis multivariante de las cifras de Factor V en el tercer día postoperatorio.

## ● Disfunción primaria de injerto

En el análisis multivariante de la disfunción primaria de injerto se objetivó una relación estadísticamente significativa sobre este evento por parte de la esteatosis del injerto (OR 1,001 y p 0,014), del score MELD preoperatorio (OR 0,919 y p 0,049) y del transporte del injerto (OR 0,212 y p 0,042). La relación de la disfunción primaria con el transporte se asocia a demás a una relación con tendencia significativa con los kilómetros de transporte (OR 1,010 y p 0,076) y una relación con intervalo cercano a ser estadísticamente significativo por parte de los tiempos de isquemia fría y total. La edad del receptor también presenta relación con tendencia significativa con esta variable (OR 0,957 y p 0,088). Tabla 4.49.

Variables en la ecuación								I.C. 95,0% para EXP(B)	
		B	E. T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup>	EDAD_R	-,044	,026	2,913	1	,088	,957	,910	1,007
	MELD	-,084	,043	3,867	1	,049	,919	,845	1,000
	Transporte	-1,552	,764	4,129	1	,042	,212	,047	,946
	km	,010	,005	3,159	1	,076	1,010	,999	1,021
	IsquemiaTotal	,019	,015	1,766	1	,184	1,020	,991	1,049
	IsquemiaFria	-,019	,015	1,605	1	,205	,981	,952	1,011
	Esteatosis(1)	-1,382	,560	6,096	1	,014	,251	,084	,752
	EDAD_D	,001	,016	,004	1	,947	1,001	,970	1,033
	Constante	2,711	2,371	1,308	1	,253	15,043		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: EDAD\_R, MELD, Transporte, km, IsquemiaTotal, IsquemiaFria, Esteatosis, EDAD\_D.

Tabla 4.49 Análisis multivariante de la disfunción primaria de injerto

## ● Pérdida precoz del injerto

En el análisis multivariante de la pérdida precoz del injerto aparece de nuevo la esteatosis del injerto como factor relacionado de forma estadísticamente significativa (OR 0,219 y p 0,042). Además esta variable presenta una relación sobre este evento, con mayor magnitud y menor valor de p, la edad del donante (OR 1,107 y p 0,013). Aunque con un valor de p no significativo, hay que destacar la asociación del transporte del injerto sobre la pérdida del injerto con una OR 3,276 (p 0,276). Tabla 4.50.



Variables en la ecuación

		B	E. T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	EDAD_R	-,052	,047	1,234	1	,267	,949	,866	1,041
	MELD	,036	,056	,414	1	,520	1,036	,929	1,156
	Transporte	1,187	1,090	1,185	1	,276	3,276	,387	27,749
	km	-,006	,008	,673	1	,412	,994	,978	1,009
	IsquemiaTotal	,007	,022	,100	1	,752	1,007	,964	1,052
	IsquemiaFria	-,018	,024	,537	1	,464	,982	,936	1,030
	Esteatosis(1)	-1,519	,748	4,129	1	,042	,219	,051	,948
	EDAD_D	,101	,041	6,134	1	,013	1,107	1,021	1,199
	Constante	-2,581	4,328	,356	1	,551	,076		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: EDAD\_R, MELD, Transporte, km, IsquemiaTotal, IsquemiaFria, Esteatosis, EDAD\_D.

Tabla 4.50 Análisis multivariante de la pérdida precoz del injerto

## ● ÉXITOS EN POSTOPERATORIO INMEDIATO

En el análisis multivariante de la tasa de éxitos en el postoperatorio inmediato se objetiva una relación muy próxima a ser estadísticamente significativa por parte de la puntuación MELD preoperatoria del receptor (OR 1,152 y p 0,055). También cabe destacar la relación, con tendencia significativa, por parte de la edad del donante. Ninguna otra variable presenta asociación relevante (OR 1,068 y p 0,248). Tabla 4.51.

Variables en la ecuación

		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1	EDAD_R	,006	,060	,009	1	,925	1,006	,894	1,131
	MELD	,141	,074	3,682	1	,055	1,152	,997	1,331
	Transporte	1,280	1,242	1,062	1	,303	3,597	,315	41,041
	km	-,005	,008	,329	1	,566	,995	,979	1,011
	IsquemiaTotal	-,015	,033	,211	1	,646	,985	,923	1,051
	IsquemiaFria	,006	,035	,033	1	,856	1,006	,939	1,079
	Esteatosis(1)	-,517	,946	,299	1	,584	,596	,093	3,806
	EDAD_D	,065	,045	2,134	1	,144	1,068	,978	1,165
	Constante	-6,573	5,693	1,333	1	,248	,001		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: EDAD\_R, MELD, Transporte, km, IsquemiaTotal, IsquemiaFria, Esteatosis, EDAD\_D.

Tabla 4.51 Análisis multivariante del éxito en el postoperatorio inmediato

#### **4.5. ANÁLISIS SOBRE HÍGADOS ESTEATÓSICOS**

No se ha realizado el análisis de la influencia del transporte en la población de pacientes trasplantados con injertos esteatósicos. La incidencia de esteatosis moderada y severa en los injertos implantados en el grupo Málaga es de 5 pacientes, y 4 en el grupo No Málaga. Con un número tan limitado de pacientes el análisis estadístico sobre este grupo nos aportaría unos resultados irrelevantes.

#### **4.6. ANÁLISIS SOBRE HÍGADOS DE DONANTES AÑOSOS**

El análisis de la influencia del transporte en los injertos procedentes de donantes añosos se ha realizado se ha realizado teniendo en cuenta los donantes de edad igual o superior a 70 años, con una población total de 29 pacientes. A pesar de un número limitado de pacientes, y contando con la escasa probabilidad de hallar diferencias estadísticamente significativas, realizamos el análisis de resultados postoperatorios en este grupo de pacientes ante la posibilidad de encontrar diferencias relevantes y con tendencia significativa.

Los resultados obtenidos muestran ligeras diferencias entre los grupos, algunas de ellas con tendencia significativa. En las enzimas de citolisis se observan diferencias en las determinaciones del primer día (GOT M 434,19 vs NM 781,38; GPT M 419,5 vs NM 710,15) y valores máximos (GOT M 1008,5 vs NM 1734,31; GPT M 573,19 vs NM 1078,77), todas en contra del grupo No Málaga. Se observa otra diferencia con tendencia significativa, en contra del grupo Málaga, en las determinaciones de nivel del plaquetas en el séptimo día de postoperatorio (M 136.466 vs NM 169.846). Tabla 4.52.

La incidencia de disfunción primaria de injerto es similar en ambos grupos con 4 casos en cada uno de ellos. Tampoco se observa diferencia en cuanto a la incidencia de pérdida precoz del injerto con 4 casos en el grupo Málaga y 2 en el grupo No Málaga. Tabla 4.53.

		MÁLAGA (n = 16)	NO MÁLAGA (n = 13)	Valor p
Bilirrubina	1er día	2,87 (1,34 , 5)	3,43 (1,74 , 7,42)	0,456
	3er día	2,33 (1,54 , 3,7)	2,2 (1,77 , 3,63)	0,712
	7º día	2,85 (1,97 , 3,76)	2,22 (1,54 , 3,47)	0,534
	Máximo	4,09 (2,4 , 8,67)	5,44 (3,31 , 8,16)	0,43
GOT	1er día	326 (203 , 522)	347 (250 , 974,5)	0,313
	3er día	111 (72,9 , 168)	97 (216,5 , 53,5)	0,73
	7º día	48,2 (33 , 87,9)	33 (28,5 , 75)	0,23
	Máximo	682,5 (1450 , 466)	1217 (674,5 , 2786,5)	0,181
GPT	1er día	296,5 (206,5 , 505,25)	355 (240 , 1119,5)	0,293
	3er día	213 (124 , 390)	173 (142,5 , 694,5)	0,836
	7º día	123 (81 , 199)	108 (53,5 , 251,5)	0,695
	Máximo	442,5 (281,25 , 696)	604 (352,5 , 1388)	0,236
FA	1er día	64,5 (54 , 95,5)	63 (49 , 80,5)	0,417
	3er día	95 (54 , 122)	89 (52,5 , 133,5)	0,927
	7º día	142 (94 , 191)	129 (96 , 205,5)	0,712
	Máximo	188 (109 , 235)	165 (109 , 252,5)	0,629
GGT	1er día	83,5 (40,25 , 130,5)	88 (47 , 124)	0,948
	3er día	223 (130 , 331)	230 (47,5 , 364,5)	0,836
	7º día	362 (261 , 464)	275 (172,5 , 490,5)	0,322
	Máximo	433 (331 , 523)	309 (225,5 , 614,5)	0,565
Plaquetas	1er día	53500 (35750 , 67500)	63000 (41500 , 78500)	0,443
	3er día	49000 (29000 , 75000)	60000 (51000 , 77000)	0,3
	7º día	123000 (73000 , 160000)	259000 (112000 , 223000)	0,147
INR	1er día	1,61 (1,36 , 2,01)	1,68 (1,48 , 1,88)	0,776
	3er día	1,38 (1,18 , 1,63)	1,23 (1,18 , 1,38)	0,31
	7º día	1,19 (1,11 , 1,36)	1,19 (1,24 , 1,13)	0,817
TP	1er día	38,6 (33,85 , 54,45)	41 (35,85 , 47,15)	0,693
	3er día	55,2 (43,7 , 65,5)	56,9 (52,35 , 68,4)	0,58
	7º día	67,4 (56,7 , 78,3)	71,5 (60,65 , 76,8)	0,765
Factor V	1er día	54,45 (28,18 , 86,9)	45,3 (31,45 , 71,85)	0,584
	3er día	81,05 (65,4 , 97,1)	92,6 (72,6 , 105,3)	0,626

Tabla 4.52 Variables cuantitativas en el grupo de injertos de donantes añosos, en dos grupos independientes. Test U Mann Whitney - Wilcoxon. Se expresan en medianas junto con el rango intercuartílico.

		MÁLAGA (n = 16)	NO MÁLAGA (n = 13)	Valor p
DPI	NO	12 (75)	9 (69,2)	0,526
	SI	4 (25)	4 (30,8)	
PPI	NO	12 (75)	11 (84,6)	0,435
	SI	4 (25)	2 (15,4)	

Tabla 4.53 Variables cualitativas en el grupo de injertos de donantes añosos, en dos grupos independientes. Test de Fisher. Se expresan en frecuencia (porcentaje).

## DISCUSIÓN

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. DISCUSIÓN METODOLÓGICA

El modelo diseñado para analizar esta población de pacientes receptores de trasplante hepático corresponde con un estudio observacional analítico de cohortes retrospectivas.

Un ensayo clínico, aleatorizado, controlado, de grupos paralelos y con un número suficiente de pacientes por brazo, aportaría un mayor nivel de evidencia a los resultados obtenidos. Además sumaría la posibilidad de optimizar la recogida y planteamiento previo de los datos. Sin embargo las características de la población del estudio imposibilitan la realización de un estudio de estas características. La aleatorización de nuestra muestra no es posible, dado que la selección del receptor depende de la gravedad de su enfermedad (ver priorización en lista de espera en el apartado 1.5 de la introducción) y la obtención de los injertos está determinada por la disponibilidad de donantes. La actividad del trasplante hepático además de estas características singulares está sujeta a protocolos específicos. La modificación de estos protocolos, más concretamente para este estudio la manipulación de la asignación injerto-receptor, podría suponer un conflicto ético.

Es posible que la elección de una cohorte prospectiva pura hubiese permitido un mejor planteamiento previo de los datos. A cambio, esta modalidad habría necesitado una importante dilatación del tiempo de estudio y una gran recogida de datos inicial que posteriormente habrían sido en gran parte inservibles, dados los criterios de exclusión. En el momento del diseño del estudio se consideraron suficientes los datos disponibles en las historias clínicas físicas y electrónicas para obtener las variables seleccionadas. De esta forma un modelo retrospectivo no suponía pérdida alguna en la calidad de los datos obtenidos, ni en la potencia del estudio.

La determinación del tamaño muestral necesario para alcanzar una potencia del 80% como capacidad de detección de diferencias estadísticamente significativas, si éstas existen ( $p < 0.05$ ), depende de la variable resultado principal considerada. En nuestro estudio se consideran como objetivos primarios: el efecto del transporte de los injertos sobre los tiempos de isquemia, la incidencia de disfunción primaria de injerto y fallo primario de injerto, la supervivencia del injerto a 90 días y la función hepatocelular

en la primera semana postrasplante. De todas ellas consideramos la funcionalidad como la variable principal.

Basándonos en el incremento potencial de los tiempos de isquemia relacionado con el transporte de los injertos y su posible efecto sobre la funcionalidad, podríamos considerar un resultado clínicamente relevante una diferencia de un 5% en la funcionalidad hepática entre ambos grupos. Con estos parámetros se precisaría un tamaño muestral superior a 700 sujetos por brazo (software Epidat 3.1). Si además introducimos la consideración de que se precisaría una potencial ampliación del 10% del tamaño muestral para la cobertura de potenciales pérdidas, la necesidad de un tamaño muestral inalcanzable resulta evidente. Debería por tanto recurrirse a un estudio multicéntrico, lo que nuevamente supera la capacidad logística de un solo investigador.

La insuficiente potencia de los estudios en cirugía, y especialmente en el ámbito del trasplante, constituye una característica generalizada, en mayor medida en los estudios cuya variable resultado constituye un evento de presentación infrecuente, como ocurre en la mayoría de estudios centrados en complicaciones postquirúrgicas. Tomar una decisión dicotómica en base a una  $p$  que depende de un elemento exógeno a los datos, como es el tamaño muestral, supone entrar en el criticado paradigma frecuentista, según el cual un efecto de pequeña magnitud observado en un estudio con un gran tamaño muestral puede corresponder con el mismo valor  $p$  que un gran efecto registrado sobre una muestra mucho menor. Además, tal y como se deduce del planteamiento anterior, es lógico concluir que la fijación de las posibilidades predeterminadas para el cálculo del tamaño muestral conlleva cierto grado de subjetividad. Desarrollar y tomar como única metodología de trabajo la inferencia estadística convencional, además de anular la posibilidad de realizar un 90% de los estudios que se plantean hoy día en el ámbito de la cirugía y el trasplante, no constituye una buena decisión. Resulta mucho más interesante aproximarnos a preguntas de investigación desde planteamientos menos ambiciosos y responder a paradigmas experimentales de forma progresiva.

El análisis estadístico se ha realizado ajustando los test a la muestra y a las características en cada variable. En el estudio multivariante se han incluido únicamente las variables con plausibilidad o relevancia clínica, según los conocimientos y la experiencia, y aquellas en las que se hubiese observado una diferencia entre grupos durante el análisis bivariante. De este modo se evitan interacciones sobre el modelo final.

## 5.2. HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables dependientes del receptor analizadas. Se observan algunas diferencias con tendencia significativa en algunas. Es el caso, por ejemplo, de la variable cualitativa de la clasificación de Child Pugh. Esta discrepancia no se asocia con diferencias en cuanto a la variable cuantitativa de dicha clasificación, ni en la variable MELD del receptor. Por tanto esta diferencia observada no se puede traducir en la presencia de pacientes de mayor gravedad en ninguno de los grupos con respecto al otro. Se evidencia también una pequeña desproporción entre las etiologías de los receptores de ambos grupos, con unas tasas mayor de hepatocarcinoma y menor de hepatitis virales en el grupo de pacientes trasplantados con injertos procedentes de Málaga. Tampoco consideramos que este hallazgo altere la homogeneidad de los receptores de ambos grupos.

Las variables referentes a los donantes no mostraron diferencias en cuanto a los datos antropométricos, datos analíticos o causa de fallecimiento. Se observa una diferencia mínima en la estancia en UCI y en el uso de inotrópicos (mayor porcentaje de administración de Dopamina y Noradrenalina en los donantes del grupo No Málaga). Ninguna de estas diferencias se muestra estadísticamente significativa, por lo que consideramos que los donantes de ambos grupos son homogéneos.

Las variables referentes a los injertos de ambos grupos tampoco presentan diferencias significativas, de modo que no consideramos que exista heterogeneidad en los injertos de ambos grupos.



### 5.3. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el momento en que se nos presenta la incógnita que nos lleva a la hipótesis y planteamiento del estudio, realizamos una búsqueda de la bibliografía disponible acerca de la influencia del transporte de los injertos en sus resultados postoperatorios.

El transporte de los injertos está relacionado de forma inevitable con los tiempos de isquemia fría y total. Desde los inicios del trasplante hepático se han realizado multitud de trabajos con intención de establecer los efectos de la isquemia sobre el injerto y sus capacidad funcional. Gracias a ello conocemos que la isquemia fría afecta fundamentalmente a las células del endotelio sinusoidal, ocasionando en ellas una pérdida de viabilidad y funcionalidad<sup>(86)</sup>. Como consecuencia de la hipoxia, se altera la función de la cadena respiratoria mitocondrial resultando en una reducción de la síntesis de ATP. Esta disminución de ATP celular ocasiona alteraciones en el transporte de iones a través de la membrana plasmática, que conduce al edema y muerte celular. Además se produce una acumulación de calcio intracelular, estrechamente implicada en el desarrollo de la lesión isquémica y de crucial importancia en la evolución a daño irreversible. Este aumento de calcio desempeña un importante papel en la producción de radicales libres de oxígeno consecutivos a la reperfusión. Estos radicales libres están directamente relacionados con la lesión por isquemia-reperfusión en el injerto hepático<sup>(87)</sup>.

Diversos estudios han demostrado el efecto negativo de la prolongación del tiempo de isquemia fría relacionado con mayor incidencia de infecciones, complicaciones biliares y arteriales, retrasplante, mortalidad en los primeros 90 días, fallo primario y disfunción primaria de injerto<sup>(39,48,64,88,89,90,91)</sup>.

Si bien existen multitud de trabajos que tienen como objetivo de estudio los efectos de la dilatación de los tiempos de isquemia, un número reducido de autores han identificado como factores relacionados con los resultados postoperatorios el transporte del injerto y la distancia. El primer estudio es el publicado por Totsuka et al. en 2002 en *Surgery Today*<sup>(51)</sup>. En este trabajo sobre 186 pacientes trasplantados hepáticos se establecen dos grupos en función de la distancia de transporte del injerto, con punto de corte en 200 millas (corta distancia:  $\leq 200$  millas, larga distancia:  $> 200$  millas).

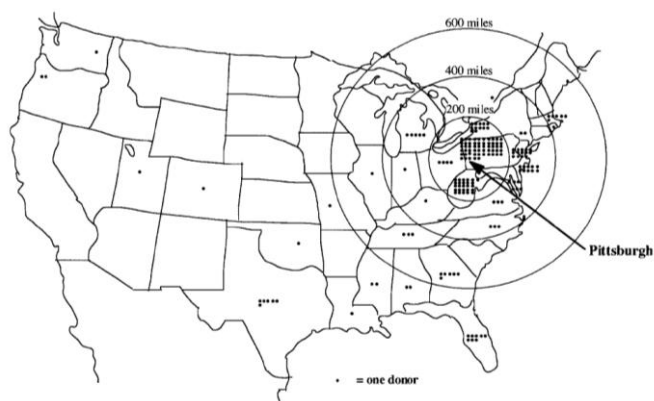


Figura 5.1 Gráfico modificado de Totsuka E et al<sup>(51)</sup>. Geographic locations of the liver donors whose hepatic allografts were procured and transported to the University of Pittsburgh Medical Center.

Los resultados demostraban una correlación entre el transporte y el tiempo de isquemia fría, y una diferencia significativa en cuanto a la pérdida de injerto (9,3% a 21,3%,  $p$  0,018), disfunción primaria (2,1% a 7,9%,  $p$  0,066) y lesión por preservación (1% a 5,6%,  $p$  0,086) en los injertos a partir de 200 millas de transporte.

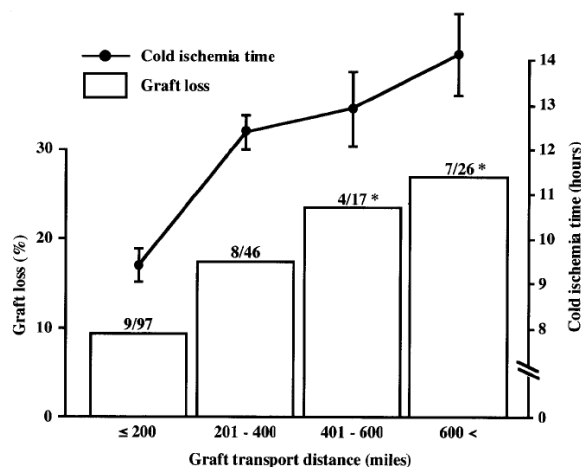


Figura 5.2 Gráfico modificado de Totsuka E et al<sup>(51)</sup>. Cold ischemia time and graft outcome after orthotopic liver transplantation according to the graft transport distance. \* $p$  < 0.05 vs livers with graft transport distance ≤ 200 miles.

En otra publicación de este mismo grupo en el año 2004<sup>(92)</sup> se realiza un análisis de los factores dependientes del donante y del receptor que influyen en la supervivencia del injerto a 30 días. En este estudio se identifican el transporte del injerto y sus características (distancia, tipo de transporte, tiempos de espera, metereología) como factores relacionados con el tiempo de isquemia y con la pérdida del injerto a 30 días

de forma significativa. En base a esto los autores recomiendan el implante del injerto extraído sobre un receptor próximo y el establecimiento de un territorio de transporte para reducir el riesgo relacionado con el incremento del tiempo de isquemia fría.

En 2006 Feng S. et al publican<sup>(41)</sup> en *American Journal of Transplantation* un estudio basado en los datos de 20.023 pacientes trasplantados hepáticos en Estados Unidos con el objetivo de introducir el *Donor Risk Index* como herramienta predictora del riesgo de pérdida del injerto. Los factores tiempo de isquemia fría y tipo de transporte (local, regional o nacional) son incluidos entre los 8 factores que componen el *Donor Risk Index* propuesto por este equipo. Los resultados obtenidos en este estudio cuantifican un incremento de un 1% de riesgo de pérdida del injerto por cada hora adicional de isquemia fría, de forma significativa (p 0,008). Además, en comparación con los injertos procedentes del área local, los injertos que habían sido transportados desde otras áreas locales presentaron un incremento de riesgo de pérdida del injerto del 11% (p 0,002), y aquellos que se habían transportado desde otras regiones (transporte de ámbito nacional) veían incrementado un 28% el riesgo de pérdida del injerto (p < 0,0001).

En el trabajo publicado en 2008 en *American Journal of Transplantation* el grupo de Rana A. et al<sup>(54)</sup> propone un score para predecir la supervivencia de los pacientes después del trasplante hepático (*SOFT*). En el análisis de los factores de riesgo de pérdida de injerto dependientes del donante se identifica como factor de riesgo el trasplante con injerto transportado a nivel nacional sobre el trasplante con injerto local (OR 1,2 (IC95% 0,94 - 1,42), p 0,18) dándole una puntuación de 2 en el score, y un efecto protector del injerto con un tiempo de isquemia fría inferior a 6 horas sobre el grupo de referencia (que se establece con un tiempo de isquemia fría entre 6 y 12 horas en este estudio), estadísticamente significativo (OR 0,7 (IC95% 0,63 - 0,81), p 0,00), asignándole una puntuación de -3 para la estimación del *SOFT*.

En la actualidad existe en un número creciente de autores que proponen un cambio en las políticas de trasplante basados en el principio ético de la equidad, con la finalidad de disminuir las diferencias entre regiones en el acceso al trasplante hepático<sup>(93,94,95)</sup>. Estas propuestas se enfrentan con las publicaciones que demuestran como consecuencias del transporte de los órganos el incremento del tiempo de isquemia fría, la disminución de la supervivencia postoperatoria y el incremento de los costes económicos asociados<sup>(41,51,92,93)</sup>.

El 1 de Julio de 2007 se instaura una nueva legislación en el ámbito del trasplante de órganos en Suiza. Tras la implantación de la nueva ley se realiza un gestión de lista

de espera a nivel nacional, y los pacientes en lista de espera de trasplante en el centro con un donante dejan de tener prioridad. Este cambio obliga a transportar un mayor número de órganos y a mayores distancias. Las consecuencias de este mayor transporte de los injertos en los resultados postoperatorios fue motivo de un estudio publicado en 2010 por Uehlinger NB et al<sup>(96)</sup>. El análisis referente al trasplante hepático antes y después de la implantación de la nueva ley (67 y 76 pacientes respectivamente) refleja un aumento del tiempo medio de transporte de 48 minutos (Period A  $26,7 \pm 45,2$  min vs Period B  $74,8 \pm 57,7$  min), con un incremento medio de 114,5 minutos del tiempo de isquemia fría (Period A 363 min vs Period B 477,5 min,  $p < 0,005$ ) y un incremento de la mortalidad precoz de un 1,5% en el periodo A a un 3,9% en el periodo B.

En este sentido DuBay et al<sup>(93)</sup> han publicado en febrero de este año un trabajo con el objetivo de analizar los costes, tiempos de isquemia fría y supervivencia en función de las distancias de transporte de los injertos, con intención de estimar las consecuencias de la implantación de los nuevos modelos de gestión de las listas de espera a nivel regional o nacional. Sus resultados demuestran un incremento significativo del tiempo de isquemia fría cuando el transporte supera las 3 horas (de 5-6 horas a 10 horas de mediana,  $p < 0,0001$ ). Figura 5.3. También demuestra un incremento del coste medio por trasplante de forma proporcional a la distancia recorrida por el injerto ( $p < 0,0001$ ). Figura 5.4.

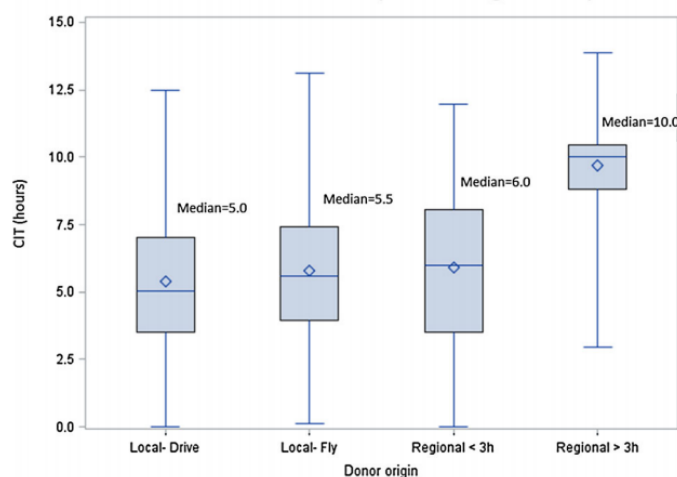


Figura 5.3 Gráfico de DuBay et al<sup>(93)</sup>.  
Cold ischemia times stratified by donor organ group.

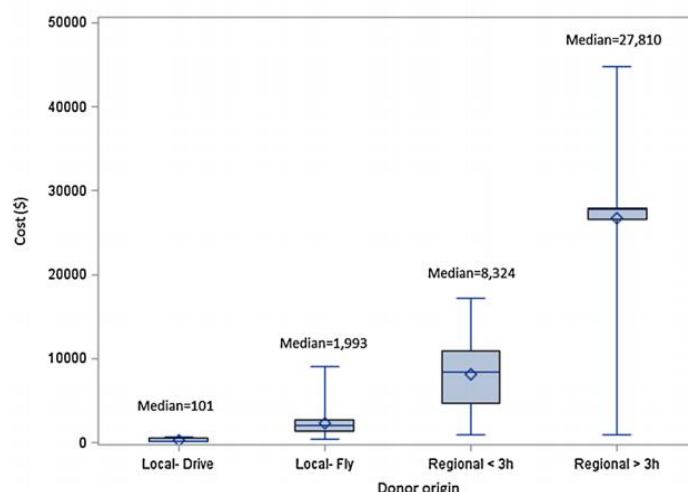


Figura 5.4 Gráfico de DuBay et al<sup>(93)</sup>.  
Procurement variable direct cost stratified by donor organ group.

Ante una política de distribución de los órganos que obliga a transportar un gran número de ellos desde su lugar de extracción, y a la luz de los resultados extraídos en nuestra revisión bibliográfica, nos planteamos la posible influencia de nuestro modelo de gestión del trasplante sobre los resultados postoperatorios. Si bien las distancias de transporte en Andalucía y España no son comparables con las distancias referidas en las publicaciones norteamericanas, el transporte de más del 45 % de los injertos que se implantan en Andalucía puede llegar a superar los 300 km (casi 200 millas) en el caso de Málaga. En el caso de los grupos trasplantadores de Sevilla y Granada podrían ser incluso mayores, con transportes del injerto de más de 400 km desde sus localidades de origen.

Para el análisis de las consecuencias del transporte en los resultados postoperatorios en nuestra población de pacientes decidimos dividir nuestra muestra en dos grupos según el origen del injerto durante la fase de planificación del estudio. Durante la fase de análisis de resultados se crearon dos subgrupos a partir del grupo de pacientes receptores de injertos transportados, con la intención de comparar los datos obtenidos en los órganos procedentes de centros situados a mayor distancia. La creación de subgrupos tiene como consecuencia una reducción de la n, por lo que sólo se dividió en dos grupos poniendo el punto de corte en 150 kilómetros. Además en el análisis multivariante se tienen en cuenta los kilómetros recorridos como factor dependiente en todas las variables consideradas para este análisis.

### **Análisis de los tiempos de isquemia:**

Según los resultados del análisis estadístico el transporte del injerto supone un incremento significativo de los tiempos de isquemia fría y total. El incremento medio de los tiempos de isquemia fría y total en el grupo de injertos transportados es de 40,98 min (46 min de diferencia de medianas) y 44,39 min respectivamente (40,5 min de diferencia de medianas).

El resultado del transporte de nuestros injertos, en una comunidad de 87.268 km<sup>2</sup> es un incremento medio del tiempo de isquemia fría de 40,98 minutos. Este incremento es notablemente inferior al publicado por Uehlinger NB et al<sup>(96)</sup> en Suiza tras el cambio de política de gestión de lista de espera (aumento de 114 minutos de TIF), a pesar de tener la mitad de superficie de Andalucía (41.285 km<sup>2</sup>).

Hay que tener en cuenta que el grupo No Málaga se compone de pacientes trasplantados con injertos procedentes de centros situados a una distancia muy variable desde Málaga: Desde centros situados en la misma provincia que distan apenas 60 km (Hospitales Costa del Sol de Marbella y Hospital de Antequera), a centros situados en las provincias más lejanas de Andalucía (Huelva, Jaén, Almería) o de otras comunidades autónomas. Si bien los centros de otras comunidades autónomas pueden estar a más de 1.000 km de distancia desde Málaga, los transportes desde las mismas se realizan siempre por medio aéreo, con lo cual, esta distancia no suele aumentar de forma directamente proporcional los tiempos de isquemia fría y total como lo hace el transporte por carretera.

En los injertos procedentes de las provincias situadas en los extremos oriental y occidental de Andalucía el aumento de los tiempos de isquemia debido al transporte puede ser mayor, siendo necesario hacer viajes de más de 300 km (de más de 3 horas). Estos transportes a partir de 3 horas pueden suponer incrementos exponenciales de los tiempos de isquemia fría tal como exponen DuBay et al<sup>(93)</sup>. Figura 5.3. Además, según los datos publicados por Totsuka et al<sup>(51)</sup> el transporte superior a 200 millas (320km) puede tener como consecuencia un incremento significativo de la pérdida del injerto (de 9,3 a 21,3%), de disfunción primaria (de 2,1% a 7,9%) y lesión por preservación (de 1% a 5,6%).

Hay que destacar que durante los primeros años del estudio (2009 - 2011), el transporte del equipo de extracción a estas provincias aún se realizaba en la mayoría de ocasiones por medio aéreo, de modo que los tiempos de transporte y de isquemia

en estos casos se ven reducidos en estos primeros años con respecto a lo que ha ocurrido desde el año 2012 hasta la actualidad.

En el análisis de los tiempos de isquemia fría y total de forma cronológica se observa un cierto paralelismo entre los dos grupos entre los años 2009 y 2011. En este período, las extracciones realizadas en las provincias andaluzas más alejadas (Huelva, Almería y Jaén) contaban con el medio aéreo para el desplazamiento de los cirujanos y los injertos. Además se observa una reducción progresiva de los tiempos, que puede traducir, entre otros factores, el constante esfuerzo por parte de los coordinadores de la cirugía en el receptor estimando la "hora cero" de forma lo más ajustada posible, siendo máxima su expresión en 2010. En el año 2012 se produce una divergencia en las curvas de los tiempos de isquemia en ambos grupos con diferencias medias de 90,46 minutos de isquemia fría y 95,53 minutos de isquemia total, de forma estadísticamente significativa ( $p = 0,009$  y  $p = 0,008$  respectivamente). Estos tiempos se acercan a los publicados por Uehlinger et al<sup>(96)</sup> relacionados con el cambio de legislación y el consecuente aumento del transporte de los órganos (incremento medio de 114 minutos).

Teniendo en cuenta los resultados publicados por Feng S<sup>(41)</sup>, que estima un incremento de 1% de riesgo de pérdida de injerto por cada hora adicional de isquemia fría, desde 2012 estaríamos sumando una media de 1,5% de riesgo de pérdida a los injertos transportados, que en parte puede deberse a la suspensión de los transportes por medio aéreo a las provincias más alejadas dentro de Andalucía.

Con el objetivo de explorar la relación de los efectos del transporte en función de la distancia de origen, se crearon dos subgrupos dentro del grupo No Málaga tomando como punto de corte los 150 kilómetros de distancia desde Málaga. El análisis de los tiempos de isquemia fría y total en estos subgrupos refleja un aumento medio del tiempo de isquemia fría de 28,07 minutos y de isquemia total de 26,57 minutos en los injertos procedentes de centros situados a más de 150 kilómetros. Teniendo en cuenta la diferencia observada, la ausencia de un valor  $p$  significativo puede estar relacionado con la reducción del tamaño muestral al hacer subgrupos. El análisis de estos subgrupos teniendo en cuenta sólo los datos de 2012 muestra un incremento estadísticamente significativo de los tiempos de isquemia fría y total en los injertos transportados más de 150 kilómetros (incremento medio de 107,83 y 120 minutos respectivamente). Relacionando estos resultados con los datos publicados por Feng S et al<sup>(41)</sup>, desde la política de transporte instaurada a partir de 2012, el transporte desde

las provincias más alejadas dentro de nuestra comunidad podría estar incrementando en un 2% el riesgo de pérdida de estos injertos.

El estudio comparativo del subgrupo de injertos transportados desde centros situados a más de 150 kilómetros con el grupo Málaga refleja un aumento del tiempo medio de isquemia fría de 49,08 minutos, y de 52,32 minutos del tiempo medio de isquemia total de forma significativa. El análisis de estos grupos limitado al año 2012 obtiene una diferencia media del tiempo de isquemia fría de 107,68 minutos y de 115,96 minutos de tiempo de isquemia total, estadísticamente significativas.

Los resultados de 2012 reflejan un incremento del tiempo de isquemia fría de 107,68 minutos relacionado con el transporte de los injertos en Andalucía (87.260 km<sup>2</sup>). Estos datos se asemejan a los incrementos publicados por Uehlinger et al<sup>(96)</sup>. Con la mitad de superficie, el cambio de política de organización de trasplantes en Suiza (41.285km<sup>2</sup>) supone un incremento de 114 minutos de media del tiempo de isquemia fría en los injertos hepáticos.

Tal como se observa en nuestros resultados, el transporte de los injertos desde centros situados a más de 150 kilómetros de distancia (un 66,7% de los órganos que son extraídos fuera de Málaga) supone un incremento medio de aproximadamente una hora en los tiempos de isquemia fría y total. A partir del año 2012 la diferencia en los tiempos medios de isquemia fría y total entre estos grupos se aproxima a las dos horas. Interpretamos que esta dilatación del tiempo de isquemia en 2012 está fuertemente relacionado con el transporte terrestre de los injertos procedentes de Hospitales de Huelva y Almería fundamentalmente. Como ya hemos apuntado anteriormente, y haciendo uso de los datos publicados por Feng S<sup>(41)</sup>, este aumento de los tiempos de transporte y de isquemia podría sumar una media de 2% de riesgo de pérdida al 66,7% de los injertos extraídos en otras localidades e implantados en el Hospital Carlos Haya.

### **Resultados de funcionalidad postoperatoria:**

El análisis de la bilirrubina en el primer día postoperatorio muestra unas cifras mayores en el grupo No Málaga con una diferencia media de 1,16 mg/dl (p 0,06). Esta diferencia se pierde progresivamente en las demás determinaciones. En el análisis multivariante de esta variable se evidencia una influencia independiente sobre la bilirrubina del MELD preoperatorio del paciente. También se observa relación con el transporte del injerto y la distancia recorrida en km, que se apoya con una influencia



también significativa por parte del tiempo de isquemia total y una interacción con intervalo no significativo con el tiempo de isquemia fría. Con estos resultados podemos traducir que el transporte de los injertos, y el consecuente incremento de los tiempos de isquemia, influye de forma independiente en las cifras de bilirrubina en las primeras 24 horas tras el trasplante. Dado que la bilirrubina es uno de los valores clásicamente utilizados en el reconocimiento de la disfunción primaria de injerto podríamos pronosticar una relación directa de estos factores de riesgo con la disfunción primaria de injerto.

En el análisis bivalente de las variables de función hepática no se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a los niveles de las enzimas de citolisis. Tampoco se observan diferencias en los valores de GGT en las diferentes determinaciones.

En el análisis bivalente de las enzimas de colestasis, se observa una diferencia significativa en los niveles de fosfatasa alcalina en las determinaciones del primer y tercer día postoperatorios, con una diferencia de medias de 21,58 y 15,8 unidades a favor del grupo No Málaga. En el análisis multivalente la esteatosis muestra una relación no significativa en el primer día, que en el tercer día aumenta de magnitud, acercándose a un intervalo de confianza con tendencia significativa. Podemos concluir por tanto que los niveles de fosfatasa alcalina, mayores en el grupo Málaga se relacionan con la esteatosis de forma no significativa

Los niveles plaquetarios se muestran mayores en el grupo Málaga, de forma predominante en el primer y tercer día postoperatorios, con unas diferencias entre medias de 11.407,28 y 13.576,25 ( $p = 0,160$  y  $p = 0,160$ ). Con los resultados obtenidos en el análisis multivalente parece poco probable que los niveles plaquetarios menores en el grupo No Málaga esté relacionado con el transporte y la dilatación de los tiempos de isquemia fría y total.

No se observan diferencias entre los grupos en los niveles de INR y tiempos de protrombina. Sí aparece una diferencia en los niveles de Factor V, fundamentalmente en el primer día postoperatorio, a favor del grupo Málaga (M 64,25 % vs NM 54,80 %), con tendencia significativa. Esta diferencia podría estar relacionada con una peor función de síntesis en las primeras 24 - 48 horas postrasplante en los injertos transportados. En el análisis de este parámetro de función hepática, al comparar el grupo Málaga con los injertos transportados más de 150 kilómetros, a pesar de que el valor  $p$  se aleja de la tendencia estadísticamente significativa, se sigue observando una diferencia a favor del grupo Málaga. En el análisis multivalente de las cifras de

Factor V no se obtiene relación destacable con el transporte del injerto ni con los tiempos de isquemia. Tampoco se observa ninguna relación clara de riesgo por parte de ninguna de las demás variables estudiadas.

Quizá un incremento de la población del estudio podría obtener resultados más clarificadores. Además debemos tener en cuenta la forma de estimación de funcionalidad hepática, basada en parámetros analíticos y no en pruebas objetivas capaces de determinar la existencia de una función hepática deprimida y su graduación. Existen algunos métodos descritos y de uso cada vez más común, como el test LiMAx introducido por Lock et al<sup>(78,97)</sup> que en este sentido podrían haber ayudado en la determinación de esta hipofunción. En nuestra unidad no contamos con estas tecnologías, por lo que no fue posible incorporar este tipo de medición de funcionalidad hepática a nuestro estudio.

Con los resultados obtenidos en el análisis de funcionalidad postoperatoria no podemos concluir que exista o no una relación del incremento de los tiempos de isquemia con el déficit de función hepática postoperatoria. Tenemos datos para pensar que este incremento de los tiempos de isquemia fría y total puede influir en la función de síntesis en las primeras 24 horas, basados fundamentalmente en la reducción de los niveles de factor V y el incremento de los niveles de bilirrubina.

El déficit funcional inicial postrasplante, a su vez, puede estar relacionado con una mayor tasa de disfunción de injerto y fallo de injerto. Según los resultados publicados recientemente por Zulian MC et al. en febrero de 2015<sup>(98)</sup>, los niveles reducidos de factor V en las primeras 48 horas tras el trasplante son un factor pronóstico de peores resultados postoperatorios en términos de mayor riesgo disfunción de injerto y mortalidad.

### **Disfunción primaria de injerto y fallo primario de injerto:**

No existen diferencias entre los grupos en la tasa de disfunción de injerto, presentándose 15 casos de DPI en cada grupo. Prácticamente la mitad de los casos de DPI en el grupo Málaga se concentran en el año 2011. De ellos, un paciente accedía a un retrasplante en situación de fallo primario de motivado por un evento vascular, y dos de ellos habían sido trasplantados con injertos con esteatosis moderada-severa. Nos parece relevante el hecho de que en el grupo No Málaga se presentaran más casos de DPI en el año 2012 (año en que, como se ha comentado anteriormente, cesa el transporte por medio aéreo entre provincias andaluzas) en

comparación con los años previos. También cabe reseñar el incremento de casos de DPI, dentro del grupo No Málaga, en el subgrupo de pacientes con transportes del injerto superiores a 150 km. Estas diferencias nos llevan a pensar que, a pesar de las tasas similares de DPI obtenidas en los dos grupos de nuestro estudio, el incremento del tiempo de isquemia fría y total debido al transporte de los injertos a mediana y larga distancia puede relacionarse con una mayor tasa de DPI.

Esta teoría se ve apoyada por los resultados del análisis multivariante, que relaciona la DPI de forma independiente con el transporte del injerto y los kilómetros recorridos. Estos resultados están en consonancia con los datos aportados por Totsuka et al<sup>(51)</sup> cuyo estudio de 2002 estima un incremento de la tasa de disfunción primaria del 5,8% en los transportes del injerto superiores a 200 millas.

En el análisis multivariante además se observa una relación independiente con la DPI por parte de la esteatosis del injerto y del MELD preoperatorio del receptor. Esta influencia del MELD en nuestro estudio estaría a favor de los argumentos de algunos autores que proponen el MELD preoperatorio como un buen factor predictor de DPI tras el trasplante hepático<sup>(39,99)</sup>. La influencia de la esteatosis sobre la disfunción inicial del injerto, también refrendada por diferentes autores en la bibliografía<sup>(100,101)</sup>, podría además estar condicionada con el tiempo de isquemia fría según los datos publicados recientemente por Westekamp et al<sup>(102)</sup>.

El efecto sobre la incidencia de FPI no es valorable ya que en la muestra del estudio no se ha observado ningún caso de FPI.

### **Pérdida precoz del injerto:**

La tasa de pérdida precoz del injerto, definida para este estudio como el éxitus o el retrasplante en los siguientes 90 días, fue similar en los dos grupos de estudio, con el mismo número absoluto de casos (6 en cada uno). Debido al número tan limitado de eventos no ha sido posible realizar un análisis por subgrupos o de carácter cronológico.

En el análisis multivariante aparecen dos factores dependientes del donante con una relación directa sobre la incidencia de PPI: la esteatosis y la edad del donante. La relación de la esteatosis del injerto con la pérdida precoz del injerto está apoyada por un gran número de autores, al igual que su relación con la disfunción primaria de injerto<sup>(100-102)</sup>. La relación de la edad del donante es un tema de actual interés debido al

progresivo aumento de la edad media de los donantes disponibles. En este sentido, a pesar de lo argumentado hace unos años en contra de los resultados de los trasplantes con donantes añosos, existen autores que han escrito a favor de los injertos de donantes septuagenarios y octogenarios con buenos resultados postoperatorios<sup>(103,104,105,106)</sup>.

Debemos destacar una asociación de riesgo por parte del transporte del injerto y de los tiempos de isquemia sobre la incidencia de este evento, aunque no se haya comprobado una relación estadísticamente significativa. Este resultado está en la misma línea que los datos publicados por Feng S et al<sup>(41)</sup> que estiman un aumento del riesgo de pérdida de injerto de un 1% por cada hora de incremento en el tiempo de isquemia total. También en este sentido hablan los resultados de Totsuka et al<sup>(51)</sup> que obtienen un incremento de pérdida de injerto del 12% cuando el transporte supera las 200 millas de distancia. Asimismo en el estudio de Rana et al<sup>(54,55)</sup> el transporte de ámbito nacional se relaciona con un incremento de riesgo de pérdida de injerto con una OR 1,2. Los datos publicados por Uehlinger et al<sup>(96)</sup> reflejan también un efecto negativo del transporte del injerto sobre la supervivencia precoz postoperatoria cuya tasa sufre un incremento del 2,4% tras la implantación del modelo de gestión nacional.

A la luz de la literatura existente y ante la relación estimada por nuestro análisis estadístico multivariante, a pesar de la tasa idéntica de PPI en ambos grupos, no podemos descartar, y seguimos pensando, que el incremento de los tiempos de isquemia influye de forma directa sobre la incidencia de pérdida precoz del injerto.

### **Otros resultados:**

La tasa de éxitos en el postoperatorio inmediato de la serie ha sido del 5,5%. El grupo Málaga ha presentado un 3,7% de mortalidad postoperatoria inmedianta (2 pacientes) y el grupo No Málaga un 7% (4 pacientes). El análisis no ha revelado diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos. A pesar de ello en el análisis multivariante se demuestra una relación significativa con el MELD preoperatorio del receptor y con la edad del donante. Los resultados de nuestro estudio, por tanto, estarían en la línea de los trabajos que apoyan el papel del score MELD como factor predictor de mortalidad postoperatoria<sup>(99)</sup> y en contra de los autores que defienden el trasplante de injertos procedentes de donantes añosos como seguros<sup>(103-106)</sup>.

El tiempo de estancia, tanto en la unidad de cuidados intensivos como en planta, fue similar en ambos grupos, sin ninguna relación significativa con ninguna de las variables seleccionadas. También fueron superponibles las tasas de rechazo agudo observadas con número limitado de casos. No se ha detectado ninguna relación con los tiempos de isquemia ni con el transporte del injerto.

### **Análisis de resultados sobre injertos marginales:**

El análisis de resultados postoperatorios estratificado sobre los injertos con esteatosis moderada-severa no ha sido posible ya que el escaso número de pacientes que reúnen esta premisa nos aportaría unos resultados irrelevantes.

Sí se ha realizado el análisis sobre los pacientes trasplantados con injertos de donantes añosos, entendiendo como tales aquellos con edad igual o superior a 70 años, criterio que cumplían 29 de los pacientes de nuestro estudio (16 del grupo Málaga y 13 del grupo No Málaga). El análisis de los datos analíticos de funcionalidad hepática refleja diferencias en las cifras máximas y en las primeras 24 horas de las enzimas de citólisis (GOT y GPT) con tendencia significativa, a favor del grupo Málaga. El resto de variables no reflejan ninguna diferencia relevante o con tendencia significativa. En cuanto a la incidencia de disfunción primaria de injerto y pérdida precoz del injerto, la incidencia es similar en ambos grupos, con un número muy escaso de casos. Esta limitación nos impide sacar ninguna conclusión al respecto.

Los resultados de este análisis estratificado nos permite vislumbrar una posible influencia del transporte de los injertos de donantes añosos que se traduce en unos picos de GOT y GPT mayores en estos hígados. En la práctica clínica actual, debido a la problemática de la escasez de donantes, la edad de los mismos aumenta de forma progresiva. En la estadística de nuestro grupo la edad media de los donantes en el último año ha sido de 66 años. Este fenómeno se acompaña de un número creciente de grupos que publican resultados satisfactorios con injertos hepáticos procedentes de donantes añosos<sup>(103-106)</sup>. Según la tendencia que se observa en nuestros resultados, el transporte cada vez mayor y a mayores distancias de estos injertos podría tener mayores consecuencias sobre la función postoperatoria que en los injertos de donantes más jóvenes.

## CONCLUSIONES

---

## 6. CONCLUSIONES

1. El transporte de los injertos hepáticos en Andalucía en el grupo No Málaga, entre el centro generador del donante (fuera del área metropolitana de Málaga) y el centro implantador (Hospital Regional de Málaga) tiene como consecuencia un incremento tanto de los tiempos de isquemia fría (incremento medio de 40,98 minutos), como de isquemia total del órgano (incremento medio de 44,39 minutos).
2. Este incremento del tiempo de isquemia es mayor en los injertos que son transportados desde ciudades a más de 150 kilómetros de distancia hasta su lugar de implantación (incremento medio de 49,08 minutos de TIF y 52,32 minutos de TIT sobre los injertos locales).
3. Esta diferencia en el incremento de los tiempos de isquemia del órgano se agudiza de forma considerable a partir de 2012 coincidiendo con el cese de los transportes aéreos de cirujanos e injertos entre provincias Andaluzas (incremento medio de 90,46 minutos de TIF y 95,53 minutos de TIT).
4. A pesar del aumento en los tiempos de isquemia fría y total no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la funcionalidad inicial del injerto, ni en parámetros clínicos como la estancia postoperatoria, la tasa de rechazo, mortalidad postoperatoria, pérdida precoz de injerto, ni disfunción primaria de injerto.
5. No obstante, tanto el transporte del injerto como la distancia recorrida en kilómetros, se han mostrado como factores independientes relacionados con la disfunción primaria de injerto.
6. En los injertos procedentes de donantes añosos (considerando como tales aquellos a partir de 70 años) el incremento del tiempo de isquemia fría provoca mayores picos de enzimas de citólisis en las primeras 24 horas postrasplante, aunque esto no se ha traducido en un mayor grado de disfunción primaria ni de pérdida precoz del injerto.





## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos E, Dalmau A, Sabate A, Lama C, Llado L, Figueras J et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: Influence on patient outcome, prediction of requirements, and measure to reduce them. *Liver Transpl* 2003;9:1320-1327.
2. Massicotte L, Sassine MP, Lenis S, Seal RF, Roy A. Survival rate changes with transfusion of blood products during liver transplantation. *Can J Anesth* 2005;52:148-155.
3. Mukherjee S, Mukherjee U. A comprehensive review of immunosuppression used for liver transplantation. *J Transplant* 2009; article ID 701464, 20 pages. doi: 10.1155/2009/701464.
4. Halloran PH. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351:2715-2729.
5. <http://www.transplant-observatory.org/Pages/Data-Reports.aspx>
6. <http://www.eltr.org/spip.php?article152>
7. [http://www.ont.es/infesp/Memorias/Dossier\\_hepatico\\_%202010](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Dossier_hepatico_%202010)
8. <http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20RETH%202013.pdf>
9. Matesanz R. El Modelo Español de donación y trasplante de órganos: la ONT. El Modelo Español de Coordinación y Trasplantes 2ª ed. Madrid: Aula Medica Ediciones, 2008. p.11-26.
10. <http://www.ont.es/infesp/ProyectosEnMarcha/Plan%20Donaci%C3%B3n%20Cuarenta.pdf>, abril 2008.
11. Prieto M, Clemente G, Casafont F, et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(6):355-375.
12. Orozco-Zepeda H. Editorial. Un poco de historia sobre el trasplante hepático. *Rev Invest Clín* 2005;57(2):124-128.
13. Cinqualbre J. Historie de la transplantation hépatique. Acte I:1963-1987. *Annales de Chirurgie* 2003;128:195-201.

14. Expert Reviews in Molecular Medicine, 2000, Cambridge University Press.
15. <http://www.encuentros.uma.es/encuentros117/inmunofilinas.htm>. Los agentes de unión a las inmunofilinas como terapia inmunosupresora. Gómez Maldonado J.
16. Cinqualbre J. Histoire de la transplantation hépatique. Acte II:1987-2002. Annales de Chirurgie 2003;128:275-280.
17. Suárez Muñoz MA, Fernández Aguilar JL, Sánchez Pérez B, Pérez Daga JA, Ramírez Plaza CP, Aranda Narváez JM et al. Análisis de 500 trasplantes hepáticos en el Hospital Carlos Haya: Evolución de indicaciones, técnicas y resultados. Gastroenterol Hepatol 2009; 32 (Espec Congr 2): 32.
18. Cuervas-Mons V, Barrios C. Trasplante hepático. Rev Esp Enferm Dig 1994;194:235-40.
19. Cirera I, Navasa M, Andreu H, García-Valdecasas JC, Grande L. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático. Gastroenterol Hepatol 1996;19:394-400.
20. Prieto M, Aguilera V, Berenguer M, Pina R, Benlloch S. Selección de candidatos para trasplante hepático. Gastroenterol Hepatol. 2007; 30: 42-53.
21. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Cir Esp 2008; 83: 290-300.
22. Keeffe EB. Selection of patients for liver transplantation. En: Maddrey WC, Sorrell MF, editors. Transplantation of the liver. 2nd ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1995; p. 13-60.
23. Rosen HR, Shackleton CR, Martin P. Indications for and timing of liver transplantation. Med Clin North Am 1996;80:1069-102.
24. Åberg F, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP, Höckerstedt K, Isoniemi H. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients. Liver Transpl 2009; 15: 64-72.
25. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians

and the American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Transpl Surg 1997;3:628-37.

26. Carithers RL Jr. Liver transplantation. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Transpl 2000;6:122-35.
27. Kim WR, Dickson ER. Timing of liver transplantation. Semin Liver Dis 2000;20:451-64.
28. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización en la lista de espera e indicadores de calidad. Cir esp. 2008;83(6):290-300.
29. Asrani SK, Kim WR. Model for end-stage liver disease: end of the first decade. Clin Liver Dis. 2001 Nov;15(4):685-98.
30. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. Am J Transplant. 2005;5(2):307-313.
31. El donante hepático. EN: Protocolo clínico de Trasplante Hepático. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. 3ª ed. 2010; 17-55.
32. Marín JM. Tipos de donantes de órganos y tejidos. EN: PARRILLA P. Manual sobre donación y trasplante de órganos. Editorial Arán, Madrid. 2008. pp.97-106.
33. Documento de consenso de la ONT sobre donación en asistolia. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACIÓN EN ASISTOLIA EN ESPAÑA. SITUACIÓN ACTUAL Y RECOMENDACIONES>. Pdf.
34. Strong RW, Lynch SV, Ong TH. Successful liver transplantation from a living donor to her son. N Engl J Med. 1990;322(21):1505-1507.
35. García-Valdecasas JC, Fuster J, Grande L, et al. Trasplante hepático en adulto de donante vivo. Resultados iniciales. Gastroenterol Hepatol. 2002;24(6):275-280.
36. García-Valdecasas JC, Fuster J, Grande L, et al. Adult living donor liver transplantation: initial results of a starting program. Trasplant Proc. 2002 Feb;34(1):237-238.
37. Moore EE, Cogbill TH, Jurkovich GJ, et al. Organ Injury Scaling: Spleen and Liver (1994 Revision). J Trauma. 1995 Mar;38(8):323-324.

38. Berenguer M. Risk of Extended Criteria Donors in Hepatitis C Virus-Positive Recipients. *Liver Transpl.* 2008 Oct;14 Suppl 2:S45-50.
39. Briceño J, Ciria R, de la Mata M, et al. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era. *Transplantation.* 2010 Sep 15;90(5):530-539.
40. Friedman BJ, Wolf JH, Wang L, et al. Serum Cytokine Profiles Associated with Early Allograft Dysfunction in Patients Undergoing Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2012 Feb;18(2):166-176.
41. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006 Apr;6(4):783-790.
42. Cholongitas E, Burroughs AK. The evolution in the prioritization for liver transplantation. *Ann Gastroenterol.* 2012;25(1):6-13.
43. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FP, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):864-871.
44. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001 Feb; 33(2):464-470.
45. Wiesner RH, McDiarmid SW, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-580.
46. Gestión de la lista de espera. Protocolo clínico de Trasplante Hepático. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. 3ª Ed. 2010; 70-72.
47. Nuno J, Cuervas-MONS V, Vicente E, Turrion V, Pereira F, Mora NP, et al. Prolonged graft cold ischemia: a risk factor for early bacterial and fungal infection in liver transplant recipient. *Transplant Proc.* 1995; 27:2323-2325.
48. Carrasco L, Sanchez-Bueno F, Sola J, Ruiz JM, Ramirez P, Robles R, et al. Effects of cold ischemia time on the graft after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996;61:393-396.
49. Mor E, Schwartz ME, Sheiner PA, Menesses P, Hytiroglu P, Emre S, et al. Prolonged preservation in University of Wisconsin solution associated with hepatic

artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1993;56:1399-1402.

50. Adam R, Bismuth H, Diamond T, Ducot B, Morina M, Astarcioglu I, et al. Effect of extended cold ischemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *Lancet* 1992;340:1373-1377.
51. Totsuka E, Fung JJ, Lee MC, Ishii T, Umehara M, Making Y, et al. Influence of cold ischemia time and graft transport distance on postoperative outcome in human liver transplantation. *Surg Today*. 2002;32:792-799.
52. Uehlinger NB, Beyeler F, Weiss J, Marti HP, Immer FF. Organ transplantation in switzerland: impact of the new transplant law on cold ischaemia time and organ transports. *Swiss Med Wkly* 2010;140(15-16):222-227.
53. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2014 Apr;13(2):125-137.
54. Rana A, MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, Guarrera V, et al. Survival Outcomes Following Liver Transplantation (SOFT) Score: A novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008;8:2537-2546.
55. Rana A, Jie T, Proubsky M, Habib S, Rilo H, kaplan B, et al. The survival outcomes following liver transplatation (SOFT) score: validation with contemporaneous data and stratification of high-risk cohorts. *Clin Transplant* 2013;27:627-632.
56. Casavilla FA. Técnicas quirúrgicas de la extracción multiorgánica. EN: VICENTE E, LOINAZ C. El trasplante hepático en el comienzo del milenio. Editorial Atheneu. Sao Paulo. 2006. pp. 405-416.
57. Starzl TE, Miller C, Broznick B y Makowka L. An improved technique for Multiple Organ Harvesting. *Surgery Gynecol Obstet* 1987;165:343-346.
58. Ríos A, Ramírez P, Bueno S, Rodríguez JM, Robles R, Parrilla P. Extracción multiorgánica en el donante en muerte encefálica. EN: PARRILLA P. Manual sobre donación y trasplante de órganos. Editorial Arán. Madrid. 2008. pp.217-226.
59. Ramos D, Sánchez MA. Preservación renal. EN: MONTERO R, VICENTE R. Tratado de trasplantes de órganos. Editorial Arán. Madrid 2006. pp.155-162.

60. Fernández-Fresnedo G, Miranda B. Soluciones de preservación de órganos sólidos. Soluciones cardiopléjicas. *Rev Esp Trasplant* 1998;7(3):195-204.
61. Cavallari A, Cillo U, Nardo B, Filipponi F, Gringeri E, Montalti R, et al. A multicenter pilot prospective study comparing Celsior and University of Wisconsin preserving solutions for use in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003 Aug;9(8):814-821.
62. Escalante JL, Del Rio F. Preservación de órganos. *Med Intensiva* 2009;33(6):282-292.
63. Montiel Casado C. (2009) Influencia de dos soluciones de preservación sobre la disfunción primaria del injerto y el estado oxidativo en l trasplante hepático. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.
64. Deschenes M. Early Allograf Dysfunction: causes, recognition, and management. *Liver Transpl* 2013 Nov;19(11):S6-S8.
65. Máthé Z, Paul A, Molmenti EP, Vernadakis S, Klein CG, Beckebaum S, et al. Liver transplantation with donors over the expected lifespan in the model for end-staged liver disease era: is Mother Nature punishing us?. *Liver Int* 2011;31:1054-1061.
66. Kremers WK, Van Ijperen M, Kim WR, Freeman RB, Harper AM, Kamath PS, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004;39:764-469.
67. D'Alessandro AM, Fernández LA, Chin LT, Shames BD, Turgeon NA, Scott DL, et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience. *Ann Transplant* 2004;9:68-71.
68. Nanashima A, Pillary P, Verran DJ, Painter D, Nakasuji M, Crawford M, et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an australian single liver transplantation center. *Transplant Proc* 2002;34:1231-1235.
69. Dhillon N, Walsh L, Krüger B, Ward SC, Godbold JH, Radwan M, et al. A single nucleotide polymorphism of Toll-like receptor 4 identifies the risk of developing graft failure after liver transplantation. *J Hepatol* 2010;53:67-72.
70. Broering DC, Topp S, Schaefer U, Fischer L, Gundlach M, Sterneck M, et al. Split liver transplantation and risk to the adult recipient: analysis using matched pairs. *J Am Coll Surg* 2002;195:648-657.

71. Cieslak B, Lewandowski Z, Urban M, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Krawczyk M. Microvesicular liver graft steatosis as a risk factor of initial poor function in relation to suboptimal donor parameters. *Transplant Proc* 2009;41:2985-2988.
72. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk Factors for primary dysfunction after liver transplantation, a multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55:807-813.
73. Pokorný H, Gruenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Länge F, Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2000;13:S154-157.
74. Heise M, Settmacher U, Pfitzmann R, Wünscher U, Müller AR, Jonas S, et al. A survival-based scoring-system for initial graft function following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2003;16:794-800.
75. Nemes B, Gelley F, Zádori G, Piros L, Perneczky J, Kóbori L, et al. Outcome of liver transplantation based on donor graft quality and recipient status. *Transplant Proc* 2010;42:2327-2330.
76. González FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, García-Valdecasas JC, Fuster J, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:565-573.
77. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl* 2010;16:943-949.
78. Lock JF, Malinowski M, Schwabauer E, Martus P, Pratschke J, Seehofer D, et al. Initial liver graft function is a reliable predictor of tacrolimus trough levels during the first post-transplant week. *Clin Transplant* 2011;25:436-443.
79. Angelico M, Nardi A, Romagnoli R, Marianelli T, Corradini SG, Tandoi F, et al. A Bayesian methodology to improve prediction of early graft loss after liver transplantation derived from the liver match study. *Dig Liver Dis* 2014 Apr;46(4):340-347.
80. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. European Liver Transplant Association. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet* 2006;367:225-232.

81. Johnson SR, Alexopoulos S, Curry M, Hanto DW. Primary nonfunction (PNF) in the MELD era: An SRTR database analysis. *Am J Transplant* 2007;7:1003-1009.
82. Spitzer AL, Lao OB, Dick AAS, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, Yeh MM, et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl* 2010;16:874-884.
83. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, Sethi P, Fiel MI, Guy SR, et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation* 1996;62:62-65.
84. Cescon M, Zanella M, Grazi GL, Cucchetti A, Ravaioli M, Ercolani G, et al. Impact of very advanced donor age on hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation* 2011;92:439-445.
85. Sánchez Pérez B. (2011) influencia del tipo de perfusión del injerto –simultánea frente a secuencial- sobre parámetros hemodinámicos y clínicos en el trasplante hepático. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga.
86. Schön MR, Kollmar O, Akkoc N, Matthes M, Wolf S, Schrem H, et al. Cold ischemia affects sinusoidal endothelial cells while warm ischemia affects hepatocytes in liver transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:2318-2320.
87. Ildefonso JA, Arias-Díaz J. Fisiopatología de la lesión hepática por isquemia-reperfusión. *Cir Esp* 2010;87(4):202-209.
88. Totsuka E, Fung JJ, Hakamada K, Ohashi M, Takahashi K, Nakai M, et al. Synergist effect of cold and warm ischemia time on postoperative graft function outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:1955-1958.
89. Anaya Prado R, Toledo Pereyra LH. Capítulo 31. Preservación Hepática. EN: VICENTE LÓPEZ E, LOINAZ SEGUROLA C. El trasplante hepático en el comienzo del milenio. Editorial Atheneu Hispánica. Sao Paulo 2006. pp 387-404.
90. Nuño J, Cuevas Mons V, Vicente E, Turrión V, Pereira F, Mora NP, et al. Prolonged graft cold ischemia: a risk factor for early bacterial and fungal infection in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27:2323-2325.
91. Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H, Herkner H, Rasoul-Rockenschaub S, Soliman T, et al. Combination of extended donor criteria and changes in the Model for End-Stage Liver Disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation* 2007;83(5):588-592.



92. Totsuka E, Fung U, Hakamada K, Tanaka M, Takahashi K, Nakai M, et al. Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect to short-term graft outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc* 2004;36:2215-2218.
93. DuBay DA, MacLennan PA, Reed RD, Fouad M, Martin M, Meeks CB, et al. The impact of proposed changes in liver allocation policy on cold ischemia times and organ transportation costs. *Am J Transplant* 2015;15:541-546.
94. Gentry SE, Massie AB, Cheek SW, Lentine KL, Chow EH, Wickliffe CE, et al. Addressing geographic disparities in liver transplantation through redistricting. *Am J Transplant*. 2013;13(8):2052-2058.
95. Anonymus. Proposal to create regional distribution of livers for MELD/PELD candidates. 2014. Available at: [http://optn.transplant.hrsa.gov/PublicComment/pubcommentPropSub\\_293.pdf](http://optn.transplant.hrsa.gov/PublicComment/pubcommentPropSub_293.pdf). Accessed March 24, 2014.
96. Uehlinger NB, Beyeler F, Weiss J, Marti HP, Immer FF. Organ transplantation in Switzerland: impact of the new transplant law on cold ischaemia time and organ transports. *Swiss Med Mkly* 2010;140(15-16):222-227.
97. Stockmann M, Lock JF, Malinowski M, Seehofer D, Puhl G, Pratschke J, et al. How to define initial poor graft function after liver transplantation? - a new functional definition by the LiMAx test. *Transpl Int* 2010;23:1023-1032.
98. Zulian MC, Chedid MF, Chedid AD, Filho TJ, Leipnitz I, de Araujo A, et al. Low serum factor V level: early predictor of allograft failure and death following liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg*. 2015.[Epub ahead of print].
99. Bruns H, Lozanovski VJ, Shultze D, Hillebrand N, Hinz U, Büchler MW, et al. Prediction of postoperative mortality in liver transplantation in the era of MELD-based liver allocation: A multivariate analysis. *PLoS One* 2014;9(6):e98782.
100. Doyle MB, Vachharajani N, Wellen JR, Anderson CD, Lowell JA, Shenoy S, et al. Short and long-term outcomes after steatotic liver transplantation. *Arch Surg*. 2010;145(7):653-660.

101. Cieślak B, Lewandowski Z, Urban M, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Krawczyk M. Microvesicular liver graft steatosis as a risk factor of initial poor function in relation to suboptimal donor parameters. *Transplant Proc.* 2009;41(8):2985-2988.
102. Westerkamp AC, de Boer MT, Van der Berg AP, Gouw AS, Porte RJ. Similar outcome after transplantation of moderate macrovesicular steatotic and nonsteatotic livers when the cold ischemia time is kept very short. *Transpl Int.* 2015;28(3):319-329.
103. Darius T, Monbaliu D, Jochmans I, Meurise N, Desschans B, Coosemans W, et al. Septuagenarian and octagenarian donors provide excellent liver grafts for transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(9):2861-2867.
104. Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant.* 2004;4(7):1139-1147.
105. Ghinolfi D, Marti J, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, et al. Use of octogenarian donors for liver transplantation: a survival analysis. *Am J Transplant.* 2014;14(9):2062-2071.
106. Dudek K, Kornasiewicz O, Remiszewski P, Zieniewicz K, Wróblewski T, Krawczyk M. Results of liver transplantation from old donors. *Transplant Proc.* 2014;46(8):2762-2765.